

Aus dem Bereich Innere Medizin III
Klinische und Experimentelle Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar
Prof. Dr. med. U. Laufs

**Apotheken-basierte Maßnahmen
zur Verbesserung der Einnahmetreue
bei älteren Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Theoretischen Medizin
der Medizinischen Fakultät

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2013

vorgelegt von:

Angelika Knoll

geb. am: 12.09.1977 in Hannover

Tag der Promotion:

Dekan: Prof. Dr. M.D. Menger

1. Berichterstatter:

2. Berichterstatter:

INHALTSVERZEICHNIS

I Abkürzungsverzeichnis	8
II Abbildungsverzeichnis	10
III Tabellenverzeichnis	10
1. ZUSAMMENFASSUNG	11
1.1 Deutsche Zusammenfassung	11
1.2 Abstract	13
2. EINLEITUNG	14
2.1 Chronische Herzinsuffizienz	15
2.1.1 Auftreten der chronischen Herzinsuffizienz	15
2.1.2 Definition und Symptomatik einer Herzinsuffizienz	15
2.1.3 Ätiologie der chronischen Herzinsuffizienz	16
2.1.4 Pathophysiologie	16
2.1.5 Therapieziele	17
2.1.6 Therapie der chronischen Herzinsuffizienz	17
2.2 Einnahmetreue	18
2.2.1 Die Bedeutung der Einnahmetreue für die Therapie chronischer kardiovaskulärer Erkrankungen	21
2.2.2 Healthy Adherer Effekt	22
2.2.3 Maßnahmen zur Steigerung der Therapietreue	23
2.3 Apothekenbasierte Betreuung	24
2.4 Lebensqualität	24
2.5 Studienziele	25
3. MATERIAL UND METHODEN	27
3.1 Studiendesign	27
3.1.1 Rekrutierung	27
3.1.1.1 Rekrutierung der Studienzentren	27
3.1.1.2 Rekrutierung der Studienteilnehmer	27
3.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien	29
3.1.3.1 Einschlusskriterien	29
3.1.3.2 Ausschlusskriterien	29

3.1.3 Intervention	30
3.1.4 Ablauf in der Arztpraxis.....	30
3.1.4.1 Screening Visite	30
3.1.4.2 Randomisierung	30
3.1.4.3 Studienvisite 1 (Monat 0)	31
3.1.4.4 Studienvisite 2 (Monat 6)	33
3.1.4.5 Studienvisite 3 (Monat 12)	33
3.1.5 Ablauf in der Apotheke	33
3.1.5.1 Erster Apothekenbesuch	33
3.1.5.2 Wöchentliche Apothekenbesuche	33
3.2 Eingesetzte Erhebungsinstrumente	34
3.2.1 Dokumentationsbögen.....	34
3.2.2 Wochendosiersysteme	34
3.2.3 Einschätzung der Einnahmetreue: Morisky Fragebogen	34
3.2.4 Erhebung der Lebensqualität.....	35
3.2.4.1 Short Form 36	35
3.2.4.2 Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire.....	36
3.2.5 Körperliche Leistungsfähigkeit: 6-Minuten Gehtest.....	37
3.2.6 Bewertung der Betreuung und Intervention	37
3.2.6.1 Fragebogen zur Zufriedenheit mit der Apotheke	37
3.2.6.2 Fragebogen zur Zufriedenheit mit dem Wochenblister	38
3.3 Auswertung und statistische Verfahren.....	38
4. ERGEBNISSE	40
4.1 Machbarkeit der Studie	40
4.1.1 Patientenrekrutierung und Studienverlauf.....	40
4.1.2 Visiten in der Arztpraxis	40
4.1.3 Apothekenbesuche	41
4.2 Anpassungen des Studienkonzeptes im Studienverlauf	42
4.3 Interaktion und Kommunikation zwischen den Berufsgruppen.....	42
4.4 Anwendbarkeit des Studienmaterials	42
4.5 Patientencharakteristika zu Studienbeginn.....	43
4.5.1 Altersverteilung der Studienteilnehmer	43
4.5.2 Geschlechterverteilung der Studienteilnehmer	43
4.5.3 Diagnosen der Studienteilnehmer neben der chronischen Herzinsuffizienz.....	43

4.5.4 Übersicht der verordneten Wirkstoffklassen und Anzahl der Tabletten	46
4.6 Auswirkungen auf die Lebensqualität nach 12 Monaten	46
4.6.1 Short Form 36.....	46
4.6.2 Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire.....	46
4.7 Weitere Auswirkungen der unterstützenden Maßnahmen nach 12 Monaten.....	48
4.7.1 Blutdruck.....	48
4.7.2 Herzfrequenz	48
4.7.3 Cholesterin	50
4.7.4 LDL-Cholesterin	50
4.7.5 HDL-Cholesterin.....	50
4.7.6 Triglyzeride	50
4.7.7 Nt-proBNP	51
4.7.8 NYHA-Stadium nach 12 Monaten	51
4.7.9 6-Minuten Gehtest: Gehstrecke nach 12 Monaten	51
4.8 Ereignisse im Studienverlauf - vorbereitend für die Endpunktstudie	54
4.8.1 Gesamtsterblichkeit und kardiovaskuläre Sterblichkeit.....	54
4.8.2 Zahl der Krankenhausaufnahmen aus kardiovaskulärer Indikation	54
4.8.3 Anzahl der Krankenhausaufnahmen und Anzahl der Tage im Krankenhaus	54
4.8.4 Anzahl der Tage lebend außerhalb des Krankenhauses	55
4.8.5 Drop-Outs.....	55
4.9 Bewertung der Intervention seitens der Patienten.....	55
4.9.1 Zufriedenheit mit der Betreuung durch die Apotheke	55
4.9.2 Zufriedenheit mit der Wochendosierhilfe	56
5. DISKUSSION	57
5.1 Machbarkeit der Studie	57
5.1.1 Patientenrekrutierung und Studienverlauf.....	57
5.1.2 Visiten in der Arztpraxis	57
5.1.3 Apothekenbesuche	57
5.2 Anpassungen des Studienkonzepts.....	58
5.2.1 Anpassungen des Studienkonzepts im Studienverlauf.....	58
5.2.2 Resultierende Modifikationen	59
5.3 Interaktion und Kommunikation zwischen den Berufsgruppen.....	59
5.4 Anwendbarkeit des Studienmaterials	60
5.5 Patientencharakteristika.....	61

5.5.1 Altersverteilung der Studienteilnehmer	61
5.5.2 Geschlechterverteilung der Studienteilnehmer	61
5.5.3 Diagnosen der Studienteilnehmer neben der chronischen Herzinsuffizienz.....	61
5.5.4 Übersicht der gestellten Medikamente	61
5.6 Veränderungen der Lebensqualität nach 12 Monaten	62
5.6.1 Short Form 36.....	62
5.6.2 Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire.....	62
5.7 Weitere Auswirkungen der unterstützenden Maßnahmen	63
5.7.1 Blutdruck nach 12 Monaten	63
5.7.2 Serum-Lipidprofil nach 12 Monaten	64
5.7.2.1 Cholesterin	64
5.7.2.2 LDL-Cholesterin.....	64
5.7.2.3 HDL-Cholesterin	65
5.7.3 NT-proBNP	65
5.7.4 NYHA-Stadium nach 12 Monaten	65
5.7.5 Gehstrecke nach 12 Monaten beim 6-Minuten Gehtest	65
5.7.6 Ereignisse im Studienverlauf	66
5.7.6.1 Gesamtsterblichkeit und kardiovaskuläre Sterblichkeit.....	66
5.7.6.2 Krankenhausaufnahmen im Studienverlauf	66
5.7.7 Drop Outs	67
5.8 Bewertungen der Intervention seitens der Patienten	68
5.8.1 Zufriedenheit mit der Betreuung durch die Apotheke	68
5.8.2 Zufriedenheit mit der Wochendosierhilfe	68
5.9 Ausblick: Geplante Endpunktstudie.....	69
6. LITERATURVERZEICHNIS	70
7. DANKSAGUNG	81
8. LEBENSLAUF	82
9. ANHANG	84
9.1 CRF: Arztvisite	84
9.2 CRF: Apothekenbesuch.....	85
9.3. Fragebögen	86
9.3.1 Morisky Fragebogen zur Einnahmetreue	86
9.3.2 ShortForm-36 Fragebogen	87

9.3.3 Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire.....	92
9.3.4 Fragebogen zur Zufriedenheit mit der Apotheke	94
9.3.5 Fragebogen zur Zufriedenheit mit dem Wochenblister.....	95

I Abkürzungsverzeichnis

ABDA	Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
AT ₁	Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1
BZ	Blutzucker
Chol.	Cholesterin
CRF	Case Report Form
dl	Deziliter
d.h.	das heißt
Diast.	Diastolisch
eCRF	electronic Case Report Form
eGFR	Geschätzte (estimated) Glomeruläre Filtrationsrate
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GCP	Good Clinical Practice
HbA1c	Dritte chromatographische Fraktion des glykosylierten $\alpha_2\beta_2$ -Hämoglobins
HDL	High Density Lipoprotein
HI	Herzinsuffizienz
kg	Kilogramm
ICH	International Conference on Harmonization
KHK	Koronare Herzkrankheit
LDL	Low Density Lipoprotein
M	Mean; Mittelwert
m	Meter
MAQ	Medication Adherence Questionnaire
mg	Milligramm
MLHFQ	Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire/ Fragebogen: Leben mit Herzmuskelschwäche
MTS [®]	Medication Technologies
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
min	Minute
ncTOS	non-commercial Therapy Optimisation Study

NT-pro-BNP	N-terminales pro Brain Natriuretic Peptide
NYHA	Klassifikation der New York Heart Association
PROBE design	Prospective Randomized Open design Blinded Evaluation
SD	Standard Deviation; Standardabweichung
SEM	Standard Error of Mean; Standardfehler
SF-36	Fragebogen zum Allgemeinen Gesundheitszustand Short-Form 36
Syst.	Systolisch
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TG	Triglyzeride
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
UE	Unerwünschtes Ereignis
UKS	Universitätsklinikum des Saarlandes
UdS	Universität des Saarlandes
vs.	versus
WHO	World Health Organization
z.B.	zum Beispiel

Hinweis: Alle in dieser Arbeit verwendeten Personalbegriffe beziehen sich in gleicher Weise auf Frauen und Männer.

II Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Übersicht Studienablauf	28
Abbildung 2: Beispiel einer Blisterkarte von MTS®.....	28
Abbildung 3: Beispiel einer Wochendosette von STADA®.. ..	28
Abbildung 4: SF-36 Fragebogen: Lebensqualität bezogen auf die körperliche Gesundheit.	47
Abbildung 5: SF-36 Fragebogen: Lebensqualität bezogen auf die psychische Gesundheit.....	47
Abbildung 6: Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ).	47
Abbildung 7: MLHFQ Lebensqualität nach 12 Monaten.....	47
Abbildung 8: Systolischer Blutdruck der Kontrollgruppe.....	49
Abbildung 9: Systolischer Blutdruck der Interventionsgruppe.....	49
Abbildung 10: Diastolischer Blutdruck der Kontrollgruppe.	49
Abbildung 11: Diastolischer Blutdruck der Interventionsgruppe.	49
Abbildung 12: Veränderung des Blutdrucks nach 12 Monaten.....	49
Abbildung 13: Cholesterin der Studienteilnehmer.....	52
Abbildung 14: LDL-Cholesterin der Studienteilnehmer.....	52
Abbildung 15: HDL-Cholesterin der Studienteilnehmer.....	52
Abbildung 16: Triglyzeride der Studienteilnehmer.....	52
Abbildung 17: Veränderung der Lipidwerte nach 12 Monaten.	52
Abbildung 18: 6-Minuten Gehstest: Gehstrecke der Studienteilnehmer.	53
Abbildung 19: 6-Minuten Gehstest: Gehstrecke nach 12 Monaten.....	53

III Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Definitionen des Therapieverhaltens (Laufs et al., 2011; Düsing 2006)	19
Tabelle 2: Ablaufplan der Visiten beim betreuenden Arzt.....	32
Tabelle 3: Patientencharakteristika zu Studienbeginn (0 Monate).....	44
Tabelle 4: Wirkstoffklassen der Studienteilnehmer zu Studienbeginn (0 Monate).	45
Tabelle 5: Anzahl der Tabletten zu Studienbeginn (0 Monate).....	45
Tabelle 6: Hospitalisierungen, Zahl der Tage im Krankenhaus, Todesfälle.	53

1. ZUSAMMENFASSUNG

1.1 Deutsche Zusammenfassung

Mangelnde Therapietreue ist eines der führenden Probleme bei der medikamentösen Behandlung von chronischen Erkrankungen. Diese Pilotstudie untersucht die Machbarkeit eines Studienprotokolls mit der Fragestellung, inwieweit ein strukturiertes, interdisziplinäres Programm zwischen Hausärzten und Apothekern bei der Betreuung von Patienten mit einer chronischen Erkrankung, der chronischen Herzinsuffizienz, mittels verbesserter Adhärenz zu einer messbaren Verbesserung des Therapieerfolgs führen kann.

Im Rahmen der Doktorarbeit wurde von September 2010 bis März 2012 in Merzig und Bergisch Gladbach eine Pilotstudie durchgeführt. Insgesamt wurden 50 Patienten im Alter von 76 ± 5 (M \pm SD) Jahren mit einer chronischen Herzinsuffizienz randomisiert und über einen Zeitraum von 12 Monaten beobachtet. Kontrollpatienten nahmen ihre Medikamente wie bisher ein. Sie erhielten keine zusätzliche Betreuung in den Apotheken. Patienten der Interventionsgruppe gingen wöchentlich in die Apotheke und erhielten dort ihre gesamte Medikation in einer Wochendosierhilfe im Rahmen eines strukturierten Programms. Während der Studienteilnahme erfolgte zu Beginn, nach 6 und nach 12 Monaten eine ärztliche Untersuchung.

Das primäre Ergebnis dieser Pilotstudie war die Machbarkeit der interdisziplinären Intervention von Ärzten und Apothekern, die Umsetzbarkeit des Studienprotokolls und die Akzeptanz durch die teilnehmenden Patienten. Explorative Analysen zeigten signifikante Effekte auf Lipidprofil, Blutdruck und Lebensqualität. *Lipidprofil:* In der Kontrollgruppe erhöhte sich der Gesamtcholesterinwert um 8.7%% (14.2 mg/dl; $p < 0.024$). Der LDL-Cholesterinwert stieg um 13.8% (14.3 mg/dl; $p < 0.033$) gegenüber dem Ausgangswert zu Studienbeginn. In der Interventionsgruppe zeigten sich bezüglich Gesamtcholesterin- und LDL-Cholesterinwerten keine Änderungen. *Blutdruck:* In der Kontrollgruppe zeigten sich keine Änderungen des Blutdrucks. In der Interventionsgruppe verbesserte sich der systolische Blutdruck um 6.6% (9.1 mmHg; $p < 0.022$). *Lebensqualität:* Die anhand des Minnesota Living with Heart Failure Fragebogens ermittelte Lebensqualität verschlechterte sich in der Kontrollgruppe um 10 Punkte ($p < 0.034$). In der Interventionsgruppe änderte sich die Lebensqualität nicht.

Zusammengefasst ist ein interdisziplinäres Programm zur Medikamentenbetreuung von älteren Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz machbar und führt zu einer Verbesserung von Blutdruck, Lipidwerten und Lebensqualität. Auf der Grundlage dieser Pilotstudie wird nun prospektiv untersucht, ob das Programm Krankenhausaufnahmen und Sterblichkeit dieses Patientenkollektivs reduzieren kann (PHARM-CHF Studie).

1.2 Abstract

Insufficient adherence to medical therapy is one of the leading problems in the treatment of chronic diseases. This pilot study deals with the feasibility of a study protocol with the aim to investigate whether a structured, interdisciplinary program for general practitioners and pharmacists in patients with chronic heart failure could improve therapy.

The study was conducted in Germany from September 2010 until March 2012. 50 patients aged 76 ± 5 (M \pm SD) suffering from chronic heart failure were randomized and observed for twelve months. Patients in the control group took their medication as usual. These patients did not receive any special care in pharmacies. Patients randomized in the intervention group collected their complete medication, prepared in medication adherence packages, weekly in their chosen pharmacy for one year. Examinations by their general practitioner took place at baseline, after six months and at the end of the study after 12 months.

The primary results of this pilot study were the feasibility of the interdisciplinary intervention with physicians and pharmacists, practicability of the study protocol and acceptance of the participating patients. Exploratory analyses showed significant effects on lipid values, blood pressure and quality of life. *Lipid values:* The control patients showed an increase of 8.7% (14.2 mg/dl; $p < 0.024$) and an increase of LDL-cholesterol of 13.8% (14.3 mg/dl; $p < 0.033$) compared to baseline. No significant changes of cholesterol and LDL-cholesterol observed in the intervention group. *Blood pressure:* The control group did not show blood pressure changes. In contrast, systolic blood pressure decreased in the intervention group by 6.6% (9.1 mmHg; $p < 0.022$) on average. *Quality of life:* Quality of life measured by the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire worsened by 10 points ($p < 0.034$) in the control group. The intervention group did not show changes in quality of life.

In summary, this interdisciplinary care of medication based treatment for elderly patients with chronic heart failure is feasible and leads to an improvement of blood pressure, lipid-values and quality of life. Based on this pilot study a prospective trial investigates if the number of hospitalizations and mortality can be reduced within this group of patients (PHARM-CHF).

2. EINLEITUNG

Diese Pilotstudie ist eine Machbarkeitsstudie, die einer großen multizentrischen prospektiven Endpunktstudie vorausgeht. Es soll die Frage untersucht werden, ob sich durch eine Verbesserung der Einnahmetreue der Verlauf der chronischen Herzinsuffizienz bei älteren Patienten positiv beeinflussen lässt. Die Notwendigkeit einer Verbesserung der regelmäßigen Tabletteneinnahme gerade bei älteren chronisch kranken Patienten wird durch zahlreiche Publikationen belegt (Ambardekar et al., 2009; Bennett et al., 1998; Fonarow et al., 2008; Granger et al., 2005; Ghali et al., 1988; Haynes et al., 2008; Hughes et al., 2007; Ho et al., 2009; Osterberg & Blaschke, 2005; Sokol et al. 2005).

Kardiovaskuläre Erkrankungen stellten mit 41.1% im Jahr 2010 wie auch in den Vorjahren die häufigste Todesursache dar. Die chronische ischämische Herzkrankheit, ein akuter Myokardinfarkt und vor allem die chronische Herzinsuffizienz sind dabei die häufigsten Ursachen der Mortalität in Deutschland. 92% aller an einer Krankheit des Herz-Kreislaufsystems Verstorbenen waren 65 Jahre und älter und fast jeder vierte Sterbefall in diesem Alter war auf eine der drei oben genannten Todesursachen zurückzuführen. Betrachtet man nun die demographische Entwicklung in Deutschland, wird sich genau diese Altersgruppe in den kommenden Jahren durch den Anstieg der Lebenserwartung zu den stärksten Jahrgängen entwickeln (Dunlay et al., 2009; Statistisches Bundesamt, 2011).

Da mit zunehmendem Alter auch die Zahl der chronischen Erkrankungen zunimmt, sieht die Therapie dieser Patienten in dieser Altersgruppe vermehrt eine langfristige Behandlung mit Medikamenten vor. Im Jahr 2010 wurden 30 bis 40% aller deutschen Patienten über 65 Jahren vier oder mehr verschiedene Medikamente verordnet, wobei die tatsächliche Einnahme der Medikamente auf lediglich 50 bis 80% geschätzt wird. Leider sinkt mit steigender Zahl der Medikamente und Dauer der Behandlung auch die Einnahmetreue (Arzneimittelverordnungsreport 2010; Claxton et. al., 2001; Gehi et al., 2007). Mangelnde Therapietreue wird als ein Hauptproblem in der Behandlung von Krankheiten angesehen (Düsing, 2006).

Eine dieser im Alter an Häufigkeit zunehmenden Erkrankungen ist die chronische Herzinsuffizienz, welche in dieser Studie im Fokus steht. Die Behandlung erfordert eine langfristige Polypharmakotherapie (Nationale VersorgungsLeitlinie Herzinsuffizienz, 2012).

Die Einhaltung einer solchen langfristigen medikamentösen Therapie ist jedoch ein großes Problem und korreliert mit der Anzahl der Rehospitalisierungen und der Mortalitätsrate (Fonarow et al., 2008; Granger et al., 2005; Koshman et al., 2008).

Die in der Literatur beschriebenen negativen Auswirkungen einer schlechten Adhärenz erfordern Lösungsansätze. Daher sollte untersucht werden, ob unterstützende Maßnahmen zur Sicherung der Adhärenz messbare Auswirkungen auf Lebensqualität, Hospitalisierungs- und Mortalitätsrate von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz haben.

2.1 Chronische Herzinsuffizienz

2.1.1. Auftreten der chronischen Herzinsuffizienz

Die chronische Herzinsuffizienz stellt eine der häufigsten internistischen Erkrankungen dar. In Europa wird die Zahl herzinsuffizienter Patienten auf mehr als 10 Mio. geschätzt (Hoppe et al., 2005). Die Häufigkeit (Prävalenz) der chronischen Herzinsuffizienz ist stark vom Alter abhängig (Hense, 2008; McMurray & Stewart, 2000). Je höher das Lebensalter einer Population, desto häufiger erkranken Personen in dieser Gruppe an chronischer Herzinsuffizienz.

2.1.2 Definition und Symptomatik einer Herzinsuffizienz

Die Herzinsuffizienz wird definiert als ein klinisches Syndrom, bei dem das Herz nicht mehr in der Lage ist, das Gewebe mit genügend Sauerstoff zu versorgen, um den Gewebestoffwechsel in Ruhe und unter Belastung sicherzustellen. Klinisch bestehen dabei typische Symptome wie Atemnot, Müdigkeit und Flüssigkeitsretention, die ursächlich auf eine kardiale Funktionsstörung zurück zu führen sind. Die Diagnose einer Herzinsuffizienz ist das Ergebnis von sorgfältiger Anamnese und körperlicher Untersuchung (Kompetenznetz Herzinsuffizienz, 2008). Die Einteilung der Stadien erfolgt nach Klassifizierung gemäß der NewYork Heart Association (NYHA):

- I. Herzerkrankung ohne körperliche Limitation. Alltägliche körperliche Belastung verursacht keine inadäquate Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
- II. Herzerkrankung mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Alltägliche körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.

- III. Herzerkrankung mit höhergradiger Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gewohnter Tätigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Geringe körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
- IV. Herzerkrankung mit Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe. Bettlägerigkeit.

Die Herzinsuffizienz kann sowohl die linke als auch die rechte Herzhälfte betreffen. Sind beide Hälften betroffen, spricht man von einer Globalinsuffizienz. Sie kann sich entweder über einen längeren Zeitraum entwickeln, chronische Herzinsuffizienz genannt, sie kann sich aber auch durch ein plötzlich einsetzendes Ereignis (z. B. massiver Herzinfarkt) entwickeln und gilt somit als akute Herzinsuffizienz.

2.1.3 Ätiologie der chronischen Herzinsuffizienz

Als Ursache einer chronischen Herzinsuffizienz kommen zahlreiche Erkrankungen in Frage, wobei in der westlichen Welt die koronare Herzkrankheit oder die arterielle Hypertonie sowie eine Kombination dieser beiden Erkrankungen mit 70 bis 90% führend sind (Lip et al., 2000; Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2007). In geringerem Maße können auch nichtischämische Kardiomyopathien, Herzklappenerkrankungen, Arrhythmien oder Perikarderkrankungen zu einer chronischen Herzinsuffizienz führen.

2.1.4 Pathophysiologie

Unabhängig von der Ursache der Herzinsuffizienz führt die Verminderung der linksventrikulären Funktion zu Gegenregulationsmechanismen (z. B. Aktivierung des sympatho-adrenergen Systems, Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems), die zunächst zu einer Besserung des Herz-Minutenvolumens führen. Daraus resultierend kommt es jedoch zu einer Gefäßverengung (Vasokonstriktion) mit Erhöhung der Nachlast, Flüssigkeitsretention, Reduktion der myokardialen Katecholaminrezeptordichte und Förderung des myokardialen Zelltods. Diese Prozesse erhöhen längerfristig die Belastung des Myokards und fördern in einem Teufelskreis pathologische Umbauprozesse (Remodeling): die Dilatation und den morphologischen Umbau des linken Ventrikels durch Herzmuskelzellreduktion und bindegewebige Umwandlung des Myokards (Konermann, 2003).

2.1.5 Therapieziele

Hauptziele der Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz sind eine Verbesserung und Aufrechterhaltung der Lebensqualität, die Vermeidung von Faktoren (Nebenerkrankungen wie z.B. Diabetes mellitus, Hyperlipidämie und Hyperurikämie), die eine Herzinsuffizienz begünstigen und die Verhinderung eines Fortschreitens der Erkrankung (Hoppe, 2003; Zaliaduonyte-Peksiene et al., 2006).

Die unbehandelte Herzinsuffizienz hat eine besonders schlechte Prognose, vergleichbar mit der einiger Malignome. In der Framingham Studie lag die mediane Überlebenszeit bei 1.7 Jahren für Männer und 3.2 Jahren für Frauen (Ho et al., 1993; Lip et al., 2000).

2.1.6 Therapie der chronischen Herzinsuffizienz

Die spezifische Therapie richtet sich nach der zugrundeliegenden Erkrankung (z.B. Koronare Herzkrankheit) und besteht aus:

a) Einer nichtmedikamentösen Basistherapie der Herzinsuffizienz durch

- Gewichtsreduktion,
- Salzarme Kost,
- Flüssigkeitsrestriktion,
- Moderate körperliche Aktivität.

b) Einer medikamentösen Therapie bestehend aus:

- Gabe eines ACE-Hemmers, wie z.B. Ramipril, Lisinopril, bei Unverträglichkeit Gabe eines AT₁-Rezeptorblockers z.B. Atacand,
- Gabe eines Betablockers z.B. Bisoprolol, Metoprolol, Carvedilol,
- Gabe eines Aldosteron-Antagonisten z.B. Spironolacton, Eplerenon oder eines Schleifendiuretikums wie z.B. Furosemid, Torasemid (EMPHASIS-Studie),
- Bei nicht ausreichender Stabilisierung im Sinusrhythmus: Gabe von Herzglykosiden (Digitalis purpurea) z.B. Digimerck, Digitoxin.

Eine leitliniengerechte Therapie der chronischen Herzinsuffizienz setzt sich aus folgenden Wirkstoffgruppen zusammen: ACE-Hemmer/AT₁-Rezeptorblocker, Beta-Rezeptorenblocker, Diuretika und Aldosteron-Antagonisten (Nationale VersorgungsLeitlinie Herzinsuffizienz, 2012). Abhängig von Verträglichkeit und Nebenerkrankungen werden Patienten mit

chronischer Herzinsuffizienz auf oben genannte Medikamente eingestellt. Dies führt somit für die Erkrankten zu einer Verordnung von mindestens 4-5 Wirkstoffgruppen pro Tag und setzt in der Regel eine Einnahme von mindestens 5 Tabletten (Polymedikation) täglich voraus, bei höheren Dosierungen und weiteren Nebenerkrankungen häufig auch mehr. Eine medikamentöse Therapie ist gemäß den Behandlungsleitlinien in jedem Fall einzuleiten, da diese Therapie neben der Symptombesserung auch die Besserung der Prognose anstrebt. Der Therapieerfolg kann unter anderem z.B. durch eine Verbesserung der NYHA-Klasse belegt und dokumentiert werden, die Progredienz der Erkrankung durch eine Verschlechterung der NYHA-Klasse.

2.2 Einnahmetreue

Die regelmäßige, korrekte und langfristige Einnahme von Medikamenten bei chronisch kranken Patienten ist für einen Erfolg der Therapie die Voraussetzung. Es mangelt nicht an der Verfügbarkeit von wirksamen Präparaten, sondern an der Einnahme der verschriebenen Medikamente in der korrekten Dosis, der Einnahmeform und des Zeitpunktes (Haynes et al., 2008). Oft werden die Medikamente bei langfristiger, teilweise sogar lebenslanger Verordnung gar nicht, sporadisch oder nur teilweise eingenommen, wodurch die Effektivität evidenzbasierter Therapien gemindert wird (Granger et al., 2005).

Beispiele von Non-Compliance stellen Änderungen der zeitlichen Vorgaben der Medikamenteneinnahme, Änderungen des Dosierungsmusters, Aussetzen der Medikation für einen gewissen Zeitraum („Drug holidays“) oder Tabletteneinnahme nur im zeitlichen Umfeld eines Arzt- oder Klinikbesuchs („Weißkittel“- oder „Praxis“-Compliance) dar (Düsing, 2006). Diese Non-Compliance könnte neben potentielltem Wirksamkeitsverlust der Medikamente und dem damit einhergehenden verminderten Behandlungserfolg hohe Kosten für das Gesundheitssystem verursachen (Aliotta et al., 2004; Laufs et al., 2011). Viele Krankenhausaufenthalte können auf eine schlechte Einnahmetreue zurückgeführt werden (Granger et al., 2005).

Das Therapieverhalten des Patienten z.B. bei der Einnahme verordneter Medikamente wird mittels bestimmter Definitionen in der Literatur beschrieben (Tab. 1, S. 19). Der Begriff der Compliance wird in der aktuellen Nomenklatur mehr und mehr durch den Begriff der Adhärenz abgelöst (Düsing, 2006; Laufs, 2011; Osterberg & Blaschke, 2005).

Tab. 1: Definitionen des Therapieverhaltens (Laufs et al., 2011; Düsing, 2006).

Therapieverhalten	
Adhärenz (Adherence)	Einhaltung der von Patient und Behandlungsteam gemeinsam gesetzten Therapieziele.
Non-Adhärenz	Nicht-Einhaltung der von Patient und Behandlungsteam gemeinsam gesetzten Therapieziele.
Compliance	Einhaltung der Therapievorgaben durch den Patienten.
Non-Compliance	<p>Unregelmäßigkeiten in der Medikamenteneinnahme:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Änderungen der zeitlichen Vorgaben der Medikamenteneinnahme:</i> Verspätete, oder zu frühe Einnahme der Medikamente. 2. <i>Änderungen des Dosierungsmusters:</i> Auslassen oder eigenmächtige Addierung von Dosierungen. 3. <i>„Drug holidays“:</i> Dauer der Einnahmepause >3 Tage, dann Wiederaufnahme der Einnahme. 4. <i>„Weißkittel“- oder „Praxis“-Compliance („white-coat compliance“):</i> Regelmäßige Tabletteneinnahme im zeitlichen Umfeld eines Arzt- oder Klinikbesuches. Zwischen den Arztterminen deutlich unregelmäßigere Einnahme der Medikamente.
Persistenz (Persistence)	Zeitraum zwischen dem Beginn und dem Abbruch der Therapie durch den Patienten
Non-Persistenz	Unauthorisierter Therapieabbruch
Konkordanz	Übereinstimmung der Therapieziele des Patienten und des Behandlungsteams

Die Kritik an dem Begriff Compliance beinhaltet mehrere Aspekte. Es wird zum einen wenig auf Bedürfnisse und Vorstellungen des Patienten eingegangen. Zum anderen entscheidet der Arzt alleine über die weitere Vorgehensweise bei einer Behandlung. Der Patient befindet sich somit in einer passiven Rolle. Im Gegensatz zu dieser paternalistischen Arzt-Patienten-Beziehung unter dem Begriff Compliance beinhaltet der Begriff Adhärenz eine aktive Zusammenarbeit und Miteinbeziehung des Patienten vom behandelnden Arzt beim Erarbeiten und Festlegen eines Behandlungsplans. Die Adhärenz legt einen größeren Schwerpunkt auf die Rolle des Patienten bei der Entscheidung, eine bestimmte Behandlung durchzuführen und somit auch zum Behandlungserfolg beizutragen. Diese aktive Rolle des Patienten steigert das Ausmaß an wahrgenommener Selbstkontrolle, Selbstwirksamkeitserwartung und Selbstverantwortung und führt zu einer Verbesserung des Gesundheitsverhaltens und der Lebensqualität (Ho et al., 2009; Laufs, 2011; Laufs et al., 2011; Myers et al., 1998; Theisel et al., 2010).

Die individuellen Einflussfaktoren auf die Einnahmetreue von Medikamenten werden von der WHO in fünf Dimensionen untergliedert (Laufs et al., 2011; WHO, 2003):

- Sozial und Ökonomisch: Bildungsstand, Alter, finanzielle Situation, kultureller Hintergrund, geographische Lage.
- Therapiebezogene Faktoren: Komplexität des Therapieschemas, Behandlungsdauer, häufige Anpassungen des Therapieschemas, Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW).
- Patientenbezogene Faktoren: Vergesslichkeit, Angst vor Nebenwirkungen, Motivation, Erwartung, Krankheitsverständnis, Krankheitseinsicht.
- Krankheitsbezogene Faktoren: Schweregrad der Symptome, Leidensdruck, Progressionsrate, Komorbidität, Therapieaussicht.
- Bezogen auf das Gesundheitssystem: Beratungsdauer, Arzt-Patienten-, Apotheker-Patienten-Verhältnis, Ausbildung der Heilberufler, Systemkapazität, Arzneimitteldistribution, Kostenerstattung.

Patientenbezogene Faktoren werden zudem in beabsichtigte und unbeabsichtigte Nicht-Adhärenz eingeteilt (Laufs et al., 2011). Holt der Patient beispielsweise zu Beginn der Behandlung die Medikamente gar nicht erst in der Apotheke ab, spricht man von „Nicht-Akzeptanz“. Von einer Non-Persistenz spricht man, wenn der Patient die Medikamente

entgegen des Therapieplans eigenmächtig absetzt (Düsing, 2006). Der Patient nimmt die Medikamente bewusst nicht ein. Gründe hierfür können Ängste vor möglichen Nebenwirkungen oder eine fehlende Überzeugung bezüglich der Wirksamkeit des Präparates sein (Laufs et al., 2011).

Bei der unbeabsichtigten Nicht-Adhärenz werden Vergesslichkeit sowie Einschränkungen der kognitiven Leistungsfähigkeit als wichtigste Ursachen für unregelmäßige Medikamenteneinnahme angesehen, wobei die prozentualen Angaben verschiedener Studien stark schwanken (Düsing, 2006; Düsing et al., 2001; Laufs et al., 2011). Die genannten und weitere, hier nicht aufgeführte, Einflussfaktoren beeinträchtigen die Adhärenz und gefährden somit einen Therapiererfolg.

Eine Messung der Einnahmetreue stellt daher eine wichtige Zielgröße im klinischen Alltag dar. Hierzu stehen verschiedene Methoden zur Verfügung. Als direkte Messmethode wird die Wirkstoffkonzentration im Serum oder Urin gemessen. Damit können zwar quantitative Daten erhoben werden, dies ist jedoch aufwendig und in der täglichen Routine kaum anwendbar. Eine indirekte Messmethode stellt das Zählen der Tabletten dar, das Führen von Patiententagebüchern mit Vermerk über Einnahmezeitpunkte, eine Patientenbefragung, die Auswertung von Medikationsdateien der Apotheke oder Verordnungsdatenanalysen sowie elektronisches Monitoring. Zwar kommt es bei indirekten Messmethoden häufig zu einer Überschätzung der Einnahmetreue (Baroletti & Dell'Orfano, 2010; Laufs et al., 2011; Osterberg & Blaschke, 2005; WHO, 2003), es gibt jedoch bislang keinen methodischen Goldstandard zur Quantifizierung der Adhärenz (Haynes et al., 2008; Lee et al., 2006).

2.2.1 Die Bedeutung der Einnahmetreue für die Therapie chronischer kardiovaskulärer Erkrankungen

Prospektive Studien und Register zeigen übereinstimmend, dass die Einnahmetreue von Medikamenten bei Patienten mit chronischen Erkrankungen mit Morbidität und Sterblichkeit korreliert (Ho et al., 2009; Osterberg & Blaschke, 2005). Die Bedeutung der Einnahmetreue für Sterblichkeit und Krankenhausaufnahmen ist insbesondere für Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz dokumentiert (Ambardekar et al., 2009; Bennett et al., 1998; Fonarow et al., 2008; Ghali et al., 1988; Granger et al., 2005; Sokol et al., 2005). Es zeigt sich in der Arbeit von Levy et al., 2002 beispielsweise, dass die Anwendung von Beta-Blockern und ACE-Hemmern bei Personen mit Herzinsuffizienz mit einer höheren Überlebenswahrscheinlichkeit

im Vergleich zu einem symptomatischen (nicht mortalitätssenkenden) Therapieansatz einhergeht.

In der internationalen Literatur wird übereinstimmend berichtet, dass die Einnahmetreue bei chronischen Erkrankungen niedrig ist. Die Zahlenangaben schwanken zwischen 50-80% (Baroletti & Dell'orfanio, 2010; Claxton et al., 2001; Ho et al., 2009; Gehi et al., 2007; Osterberg & Blaschke, 2005). Eine Analyse von Sokol et al. zeigte, dass 40% der Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz weniger als 80% ihrer Tabletten einnehmen (Sokol et al., 2005).

Die CHARM Studie untersuchte den Einfluss von Candesartan bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz hinsichtlich einer Reduzierung von Mortalität und Morbidität. Die Analyse dieser Studie ergab jedoch, dass die Bedeutung der Einnahmetreue für das Sterblichkeitsrisiko größer war als der Effekt der Einnahme des Wirkstoffes Candesartan. 11% der Teilnehmer, ermittelt durch das Zählen der mitgebrachten übriggebliebenen Tabletten (Pill-Count), nahmen unter 80% ihrer verschriebenen Gesamtmedikation ein. Die Hazard Ratio für Gesamtsterblichkeit bei Patienten mit einer Einnahmetreue unter 80% war um 35% niedriger als für Herzinsuffizienz-Patienten mit einer Einnahmetreue unter 80%. Eine gute Adhärenz wurde definiert als Einnahme von über 80% der verschriebenen Medikamente, korrelierend mit einem niedrigeren Sterblichkeitsrisiko (Granger et al., 2005).

Diese und andere Studien identifizieren die Einnahmetreue als einen zentralen Prädiktor für Krankenhausaufnahmen, Behandlungskosten und Sterblichkeit bei älteren Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz.

2.2.2 Healthy Adherer Effekt

Simpson et al. (2006) haben anhand von 21 publizierten Studien den Einfluss von Therapieadhärenz auf die Mortalität ausgewertet. Die Auswertung der Placebo-Gruppe ergab, dass bei guter Adhärenz die Sterblichkeit um 50% vermindert war. Also hatten Patienten die ihre Medikamente regelmäßig einnahmen, egal ob Placebo oder Verum, eine niedrigere Mortalitätsrate. Als „Healthy Adherer“ wird ein Patient bezeichnet, der die Eigenschaft hat, seine Medikamente regelmäßig zu nehmen, und dem es gesundheitlich besser geht, auch wenn das eingenommene Medikament keinerlei Wirkstoff enthält (Chewning, 2006). Das trifft jedoch nur zu, wenn sich das Präparat nicht als schädlich erweist wie z. B. in der CAST Studie, die 1989 abgebrochen wurde. Dort kam es zu einer Häufung von Nebenwirkungen in der Verum-Gruppe. Dies betraf nur die Patienten mit einer guten Adhärenz. Patienten mit einer

schlechten Adhärenz hatten den Vorteil, dieses Nebenwirkungen verursachende Präparat gemieden zu haben (Obias-Manno et al., 1996). Die Ursache für den Healthy Adherer Effekt sieht man in einer insgesamt gesünderen und gewissenhafteren Lebensführung. Depression oder starkes Rauchen sind beispielsweise oft mit einer schlechten Adhärenz verbunden. Dormuth et al. (2009) zeigten in einer Studie zur Statin-Adhärenz ein höheres Auftreten nicht medikamentös verursachter Auto- und Arbeitsunfälle in der Gruppe, die die Statine nicht regelmäßig einnahmen.

In der Literatur gibt es keinen Hinweis dafür, dass eine schlechte Adhärenz heilbar wäre. Die Assoziation von schlechter Einnahmetreue mit hohen Gesundheitsrisiken reicht nicht als Beweis für die Bedeutung als kausaler Risikofaktor aus. Trotz der großen klinischen Bedeutung ist bislang nicht bewiesen, dass eine Verbesserung der Einnahmetreue die Sterblichkeit senken kann. Um diese wissenschaftliche Frage zu klären ist eine große randomisierte Studie mit harten klinischen Endpunkten notwendig.

2.2.3 Maßnahmen zur Steigerung der Therapietreue

Es stehen verschiedene Maßnahmen zur Verfügung, mit deren Hilfe die Einnahmetreue verbessert werden kann (Baroletti & Dell'orfanio, 2010; Ho et al., 2009; Lee et al., 2006; Osterberg & Blaschke, 2005; Wu et al. 2006). Zwei prinzipielle Strategien haben sich als besonders wirkungsvoll erwiesen:

1. Eine regelmäßige patientenorientierte individuelle Beratung und Förderung der Einnahmetreue durch regelmäßiges Beratungsgespräch (Düsing et al., 2009; Haynes et al., 2008; Julius et al., 2009; Lee et al., 2006; Ogedegbe et al., 2008; Wu et al., 2006). Die Literatur zeigt, dass insbesondere eine apothekenbasierte Patientenberatung die Einnahmetreue steigern kann (Bernsten et al., 2001; Bouvy et al., 2003; Holland et al., 2007; Lee et al., 2006; Wu et al., 2006).

2. Verbesserungen der Darreichung der Medikation durch individuelles Stellen der Medikamente, Unit-Dose-Konzepte oder Wochenblister sind in der Lage, die Einnahmetreue signifikant zu verbessern (Bangalore et al., 2007; Bernsten et al., 2001; Gaziano et al., 2006; Lee et al., 2006; Paes et al., 1997; Reddy, 2007; Søndergaard, 2006; Yusuf et al., 2009). Beispielhaft konnten Lee et al. (2006) zeigen, dass eine kombinierte Intervention aus apothekenbasierter Beratung und Darreichung der Medikation in individuell eingestellten Wochenblistern die Einnahmetreue von 61% auf über 96% verbessern konnte. Dies war mit

einer Verbesserung der Blutdruck- und Lipidwerte bei vollständig unveränderter Medikation assoziiert (Lee et al. 2006).

2.3 Apothekenbasierte Betreuung

Die Besonderheit dieses vorliegenden Studienkonzeptes ist die Rolle der örtlichen Apotheke, die aktiv bei der Unterstützung der medikamentösen Therapie der Patienten der Interventionsgruppe mitarbeitet, und die daraus resultierende enge Zusammenarbeit von Ärzten und Apothekern, die sich somit gemeinsam um die Betreuung der teilnehmenden Patienten kümmern, um eine Verbesserung der medikamentösen Therapie zu erreichen. Beide unter Punkt 2.2.3. genannten Maßnahmen zur Steigerung der Therapietreue finden hier Anwendung: Eine regelmäßige, wöchentliche Patientenberatung in der Apotheke sowie eine verbesserte Darreichungsform der Medikamente mittels individuell in der Apotheke gestellter Wochendosierhilfen. Die Überprüfung des Medikamentenplans und das Stellen der Medikamente und/oder Beobachtungen hinsichtlich einer Veränderung des Gesundheitszustandes der teilnehmenden Patienten erfordern eine stetige Kommunikation der teilnehmenden Ärzte und Apotheker.

2.4 Lebensqualität

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) definierte 1948 Gesundheit als einen "Zustand vollkommenen körperlichen, geistigen und sozialen Wohlbefindens, und nicht allein das Fehlen von Krankheit und Gebrechen". Im Zuge der WHO-Definition von Gesundheit, die nicht nur die körperlichen, sondern auch die psychischen und sozialen Aspekte des Wohlbefindens betonte, hat sich das Verständnis von Gesundheit von einem eher begrenzten biologischen Modell zu einem erweiterten biopsychosozialen Modell gewandelt.

Die Erhaltung oder gar Verbesserung der Lebensqualität der Patienten ist seit jeher selbstverständlicher Teil ärztlichen Handelns (Bullinger, 2000). Anfang der achtziger Jahre wurde Lebensqualität (Quality of Life = QoL) als eigenständiger Terminus in die Medizin eingeführt (Najman & Levine, 1981). Damit war auch der Versuch verbunden, sie erfassbar, d.h. messbar zu machen. Die Lebensqualität der Patienten ist eine wichtige Größe sowohl in der Bewertung von Therapien (im Rahmen klinischer Studien), als auch in der Frage nach dem Nutzen dieser Therapien im gesamtgesellschaftlichen Kontext (Gesundheitsökonomie).

Die Lebensqualität bei Herzinsuffizienz ist stärker beeinträchtigt als bei den meisten anderen chronischen internistischen Erkrankungen. Mit der klinischen Schwere der Herzinsuffizienz (gemessen an der NYHA-Klasse) sinkt die selbsteingeschätzte Lebensqualität im körperlichen und im psychischen Bereich. Komorbide psychische Erkrankungen führen zu einer weiteren Verschlechterung der Lebensqualität. In den letzten Jahren hat sich in den Therapiestudien zur Behandlung herzinsuffizienter Patienten die Lebensqualität zu einem wesentlichen Zielkriterium etabliert (Rickenbacher, 2001).

Mit den Instrumenten der Lebensqualitätsforschung stehen heute valide Methoden zur Verfügung, wie der im Rahmen dieser Studie verwendete Fragebogen SF-36 (Short Form 36) und der Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire.

2.5 Studienziele

Ziel dieser Studie ist die Entwicklung eines Studienkonzeptes. Folgende Fragestellungen sollen mittels der Pilotstudie untersucht werden:

- (1) Ist das interdisziplinäre Studienkonzept dieser vorliegenden Pilotstudie anhand des entwickelten Prüfplans praktisch durchführbar?

Weitere spezifische Fragen, die sich aus der Machbarkeitsstudie ergeben lauten:

- (2) Sind Anpassungen des Studienkonzeptes nötig, um einen reibungsloseren Ablauf zu gewährleisten oder um die Auswertbarkeit zu verbessern?
- (3) Wie verläuft die Interaktion zwischen den beiden Berufsgruppen Apotheker und Ärzte? Gibt es Reibungspunkte?
- (4) Wie verläuft die Kommunikation zwischen allen beteiligten Gruppen (Apotheker, Ärzte, Patienten, Studienkoordination)
- (5) Ist das bereitgestellte Studienmaterial wie Dokumentationsbögen, Ablaufpläne und Einverständniserklärungen verständlich und gut anzuwenden?

Das Hauptziel des Studienkonzeptes ist es, mittels verbesserter Adhärenz den Therapieerfolg der medikamentösen Therapie zu verbessern. Daher werden auch Beobachtungen hinsichtlich folgender Fragestellungen bei der Durchführung dieser Studie dokumentiert:

- (6) Haben unterstützende Maßnahmen zur Sicherung der Adhärenz messbare Auswirkungen auf die Lebensqualität der teilnehmenden Patienten?

- (7) Haben Maßnahmen zur Unterstützung der Adhärenz messbare Auswirkungen auf
- a) den Blutdruck, die Herzfrequenz und das Serum-Lipidprofil sowie das NT-pro-BNP?
 - b) das NYHA-Stadium nach 12 Monaten?
 - c) die Gehstrecke beim 6-Minuten Gehtest nach 12 Monaten?
- (8) Zur Etablierung des Protokolls der geplanten Endpunktstudie wurden folgende Parameter erhoben, wobei aufgrund der niedrigen Patientenzahl keine Signifikanzen erwartet werden:
- Gesamtsterblichkeit und kardiovaskuläre Sterblichkeit
 - Zahl der Krankenhausaufnahmen aufgrund kardiovaskulärer Indikation
 - Zahl der Krankenhausaufnahmen pro Jahr
 - Krankenhaustage pro Jahr
 - die Zahl der Tage lebend außerhalb des Krankenhauses

3. MATERIAL UND METHODEN

Für die vorliegende Untersuchung liegt ein positives Votum der Ethikkommission Saarbrücken mit der Nummer 95/2010 vor.

3.1 Studiendesign

Bei dieser Pilotstudie handelt es sich um eine prospektive, randomisierte, offene Studie, die mit verblindeter Auswertung (PROBE design) durchgeführt wurde. Es ist eine nicht-kommerzielle Studie zur Therapieoptimierung (ncTOS).

Eine Patientengruppe mit 50 Teilnehmern über 70 Jahre und mit chronischer Herzinsuffizienz wurde in eine Kontrollgruppe und eine Interventionsgruppe randomisiert (Abb. 1, S. 28). Die Hälfte der Teilnehmer (Interventionsgruppe) besuchte wöchentlich die Apotheke, um alle verordneten Medikamente in einer Wochendosierhilfe abzuholen. Während dieser Besuche wurden Blutdruck, Puls und Gewicht gemessen sowie nach der Befindlichkeit gefragt. Die andere Hälfte (Kontrollgruppe) nahm ihre verordneten Medikamente wie bisher ein. Jeder Teilnehmer wurde zu Beginn, nach 6 Monaten und am Ende der Studie nach 12 Monaten ärztlich untersucht (Tab. 2, S. 32). Am Ende der Studie wurden Veränderungen hinsichtlich der untersuchten Fragestellungen innerhalb der beiden Gruppen gegenübergestellt.

3.1.1 Rekrutierung

3.1.1.1 Rekrutierung der Studienzentren

Vorbereitend fand eine Informationsveranstaltung für Ärzte und Apotheker statt, um die Pilotstudie vorzustellen und offene Fragen zu klären. Im Anschluss daran erfolgte der Einschluss interessierter Ärzte und Apotheker. Jedes Studienzentrum (Praxis oder Apotheke) führte die Studie gemäß den Grundsätzen der Deklaration von Helsinki (1996), den ICH-GCP Regularien sowie den örtlichen und bundesweiten behördlichen Vorgaben durch.

3.1.1.2 Rekrutierung der Studienteilnehmer

Die Anzahl der Studienteilnehmer wurde für diese Machbarkeitsstudie auf 50 Teilnehmer festgelegt. Die Dauer der Studie betrug für den einzelnen Studienteilnehmer ab Studieneinschluss ein Jahr. Für die Gesamtdauer der Untersuchung wurden 2 Jahre im Studienprotokoll festgelegt.

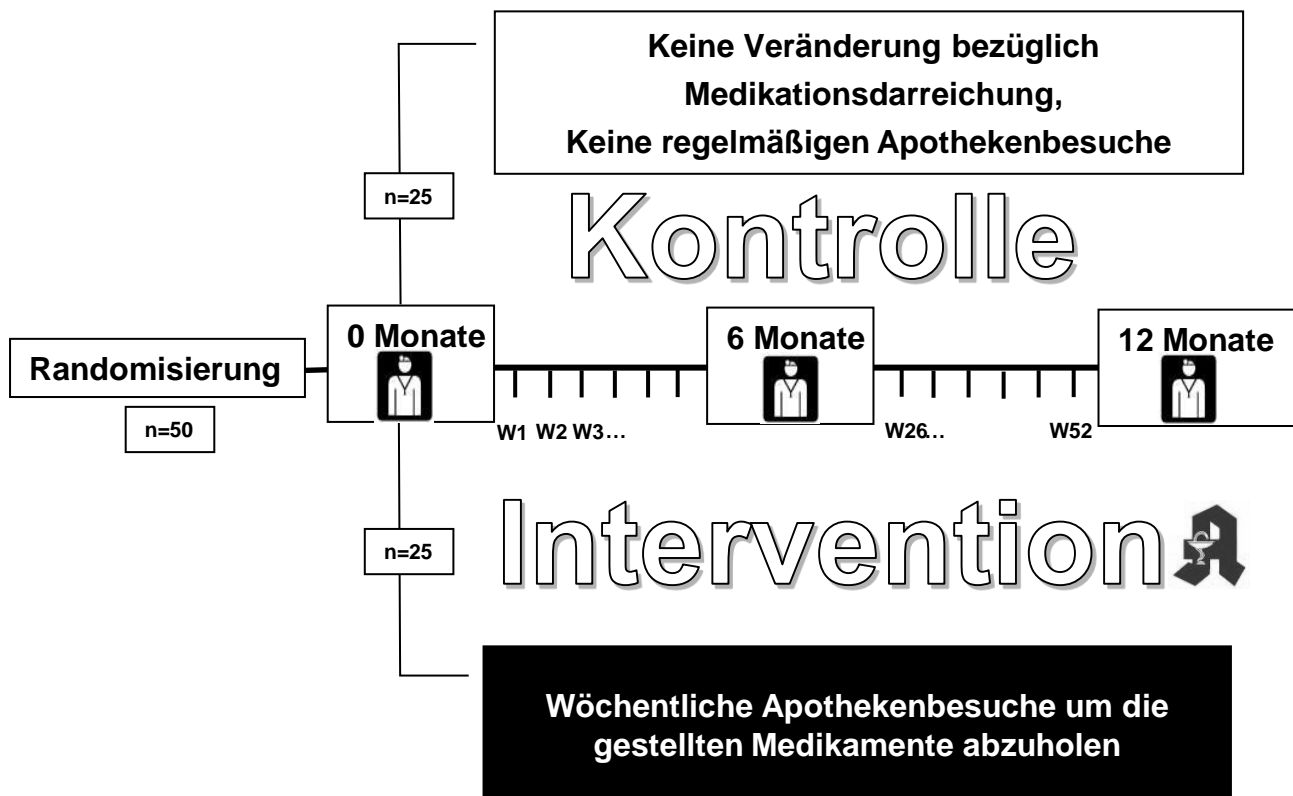


Abb. 1: Übersicht Studienablauf. Schematische Darstellung. Randomisierung von 50 Patienten in Kontroll- und Interventionsgruppe. Ärztliche Untersuchung nach 0, 6 und 12 Monaten für alle Patienten, wöchentliche Apothekenbesuche zur Abholung der dort in Wochendosiersystemen gerichteten Medikamente nur für Patienten der Interventionsgruppe.



Abb. 2: Beispiel einer Blisterkarte von MTS[®] Medikation kann für eine Woche gestellt werden. Einmal-System.



Abb. 3: Beispiel einer Wochendosette von STADA[®] Medikation kann für eine Woche gestellt werden. Mehrfach-System.

Zu Beginn der Studie fand eine Informationsveranstaltung für chronisch herzinsuffiziente Patienten statt. Die Rekrutierung der Studienteilnehmer erfolgte in den teilnehmenden Arztpraxen in Merzig und in Bergisch Gladbach.

3.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien

3.1.3.1 Einschlusskriterien

Voraussetzung für eine Studienteilnahme von Patienten war:

- ✓ Die Erkrankung an einer chronischen Herzinsuffizienz, definiert als Krankenhausaufnahme wegen Herzinsuffizienz innerhalb der letzten 12 Monate oder eine Dyspnoe ab einem NYHA-Stadium II.
- ✓ Das Vorliegen einer etablierten und stabilen medikamentösen Herzinsuffizienztherapie
- ✓ Eine regelmäßige Einnahme von mindestens 4 Tabletten.
- ✓ Ein Mindestalter von 70 Jahren.
- ✓ Selbsteinschätzung der Einnahmetreue anhand des Morisky-Fragebogens (siehe Anhang): Mindestens eine Frage mit „ja“ beantwortet.

Der Einschluss erfolgte nach eigenhändiger schriftlicher Einwilligung des Patienten.

3.1.3.2 Ausschlusskriterien

Folgende Kriterien wurden als Ausschlusskriterien für diese Studie bestimmt:

- × Verwendung von Dosier-Hilfen jeglicher Form.
- × Patienten, die nicht in der Lage oder willens sind, einmal pro Woche ihre Haus-Apotheke aufzusuchen.
- × Alle Formen einer akuten kardialen Dekompensation.
- × Alle Formen eines akuten Koronarsyndroms (z.B. Myokardinfarkt) in den letzten 3 Wochen.
- × Kürzliche (<3 Wochen) oder geplante kardiale Operation.
- × Symptomatische Hypotonie mit <90mmHg systolisch oder <50mmHg diastolisch.
- × Unkontrollierte Hypertonie mit >160mmHg systolisch oder >110mmHg diastolisch.
- × Stenosen oder Insuffizienzen der Aorten- oder der Mitralklappe > Stadium II.
- × Lebererkrankung mit Transaminasen >3-fach des oberen Limits der Normalwerte.

- × Lebenserwartung nach Einschätzung des behandelnden Arztes <6 Monate.
- × Schwere Erkrankungen mit akuter Beeinträchtigung des Patienten (z.B. gastrointestinale Beschwerden, floride Infektionen, Exsikkose, Schmerzzustände, kürzlich durchgeführte Operationen).
- × Entgleister Diabetes mellitus (BZ > 300 mg/dl).
- × Patienten, die nicht in der Lage sind, schriftlich in die Studie einzuwilligen.
- × Patienten mit psychischen Erkrankungen, einschließlich Alkohol-Abusus und Drogenkonsums.

3.1.3 Intervention

Die Intervention bestand aus wöchentlichen Apothekenbesuchen, bei denen Gewicht, Blutdruck und Puls gemessen wurden, ein kurzes Patientengespräch erfolgte, und eine Medikamentendosierhilfe (Abb. 2; Abb. 3, S. 28) mit allen verschriebenen Medikamenten für eine Woche gestellt und ausgegeben wurde.

3.1.4 Ablauf in der Arztpraxis

Eine Übersicht der einzelnen Maßnahmen, die bei den Visiten erhoben wurden, ist in Tabelle 2 dargestellt (Tab. 2, S. 32).

3.1.4.1 Screening Visite

Nach Prüfung der Einschlusskriterien und der Ausschlusskriterien erhielt der Patient den Morisky Fragebogen zur Selbsteinschätzung der Einnahmetreue. Sofern der Patient mindestens eine Frage mit „ja“ beantwortet hatte, konnte er in die Studie eingeschlossen werden. Der Patient erhielt die Einverständniserklärung, die nach seiner Zustimmung von ihm selbst und dem/der Arzt/Ärztin datiert und unterschrieben im Ordner abgelegt wurde. Der Patient erhielt eine Kopie oder ein doppeltes Original.

Alle Patienten, sowohl Patienten der Interventionsgruppe als auch Patienten der Kontrollgruppe, erhielten weiterhin eine leitlinienbasierte Therapie der chronischen Herzinsuffizienz nach Ermessen des einschließenden Hausarztes/Facharztes.

3.1.4.2 Randomisierung

Nach dem Studieneinschluss seitens des teilnehmenden Arztes erfolgte die telefonische Randomisierung. Für diese Studie wurden 50 durchnummerierte versiegelte Umschläge, die mittels des Computerprogramms Research Randomizer (Urbaniak & Plous, 2011) in der

Zentralapotheke des Universitätsklinikums des Saarlandes erstellt wurden, verwendet. Diese wurden der Reihe nach den Studienteilnehmern zugeordnet, welche somit zufällig der Interventionsgruppe (wöchentlicher Apothekenbesuch mit Ausgabe der Wochendosierhilfe) oder der Standardgruppe (Medikamenteneinnahme wie bisher selbständig) zugewiesen wurden.

3.1.4.3 Studienvisite 1 (Monat 0)

Nach Einschluss der Patienten und der randomisierten Zuweisung in Kontroll- oder Interventionsgruppe wurde Visite 1 in der teilnehmenden Praxis durchgeführt. Bei dieser Visite wurden Blutdruck und Herzfrequenz, Größe und Gewicht der Studienteilnehmer erhoben. Eine kurze Einschätzung der Befindlichkeit des Patienten im Gespräch sowie eine Blutentnahme folgten. Folgende Laborparameter wurden bestimmt:

- Cholesterin
- HDL-Cholesterin
- LDL-Cholesterin
- Triglyzeride
- NT-pro-BNP

Der Schweregrad der Herzinsuffizienz wurde nach der Klassifikation der New York Heart Association (NYHA) eingeteilt. Soziodemographische Charakteristika und die bisherige Zufriedenheit mit der Apotheke wurden durch Selbstauskunft anhand validierter Fragebögen erhoben. Ein 6-Minuten Gehtest, angelehnt an die Guidelines for the Six-Minute Walk Test (ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test, 2002), um die körperliche Leistungsfähigkeit zu beurteilen, wurde ebenfalls eingesetzt. Hierbei sollten die Patienten innerhalb von 6 Minuten eine größtmögliche Strecke zurücklegen. Blutdruck und Puls wurden sowohl vor als auch nach dem Test bestimmt. Abbruchkriterien waren Angina pectoris, unsicherer Gang, schwere Atemnot oder Wadenkrämpfe. Zum Abschluss der Visite 1 wurde ein aktueller und vollständiger Medikamentenplan, ggf. Rezepte sowie die Randomisierungsnummer des Studienteilnehmers der teilnehmenden Apotheke übermittelt. Die Auswahl der Apotheke oblag dem Studienteilnehmer, eine Studienteilnahme der betreffenden Apotheke war jedoch Bedingung.

Tab. 2: Ablaufplan der Visiten beim betreuenden Arzt. Im Verlauf der Studie waren neben der Screening Visite drei Studienvisiten für jeden Patienten vorgesehen. Visite 1 konnte unmittelbar nach der Screening Visite erfolgen.

	Screening	0 Monate	6 Monate	12 Monate
Ein- und Ausschlusskriterien	x			
Einwilligungserklärung	x			
Komorbiditäten		x		
NYHA-Klasse	x	x	x	x
Morisky Fragebogen zur Selbsteinschätzung der Einnahmetreue	x			x
Erfassung der Gesamtmedikation		x		
Befindlichkeitsskala		x	x	x
Blutdruck		x	x	x
Puls		x	x	x
Größe		x		
Gewicht		x	x	x
Labor (Cholesterin, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin, Triglyzeride, NT-pro-BNP)		x	x	x
Dokumentation von Krankenhausaufenthalten			x	x
6-Minuten Gehtest		x	x	x
Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ)		x	x	x
SF-36 Fragebogen		x	x	x
Fragebogen zur Zufriedenheit mit der Apotheke		x		x
Fragebogen zur Zufriedenheit mit der Wochendosierhilfe		x		x

3.1.4.4 Studienvisite 2 (Monat 6)

Visite 2 erfolgte nach 6 Monaten identisch dem Untersuchungsablauf von Visite 1, jedoch wurden bei Visite 2 zusätzlich Ereignisse wie z.B. Krankenhausaufnahmen dokumentiert.

3.1.4.5 Studienvisite 3 (Monat 12)

Visite 3 nach 12 Monaten folgte dem Untersuchungsablauf von Visite 1 und 2, mit Dokumentation eventuell eingetretener Ereignisse wie z.B. Krankenhausaufnahmen. Zum Abschluss der Studie wurde bei Visite 3 anhand eines Fragebogens die Zufriedenheit der Interventionsgruppe mit der Apotheke und der Wochendosierhilfe (Blister) bestimmt.

3.1.5 Ablauf in der Apotheke

3.1.5.1 Erster Apothekenbesuch

Nach dem Einschluss eines Patienten in die Studie und Randomisierung in die Interventionsgruppe erfolgte die Information der, seitens des Patienten ausgewählten, teilnehmenden Apotheke über den neuen Studienpatient sowie seiner Randomisierungsnummer durch die einschließende Arztpraxis. Beim ersten Besuch erfolgte die Überprüfung der Kontaktdaten des Studienteilnehmers, die Erfassung der Gesamtmedikation und die Erfassung der Parameter des Formblatts „Apothekenbesuch“. Der Patient erhielt eine Einverständniserklärung, die bei Zustimmung des Patienten datiert und unterschrieben im Ordner abgelegt wurde. Der Patient erhielt eine Kopie oder doppeltes Original. Zur Erfassung der Gesamtmedikation brachte der Patient seine gesamte derzeitige Medikation in die Apotheke mit (d.h. alle Originalverpackungen etc.). Diese und die Dosierung wurden zusammen mit dem Patienten dokumentiert. Daraus resultierende Probleme oder Auffälligkeiten des Medikamentenplans wurden vor Beginn der Intervention mit dem teilnehmenden Arzt besprochen und der Medikamentenplan vom teilnehmenden Arzt nochmals abschließend konsolidiert. Auf Grundlage dieses Medikationsplans wurde die Medikation für den Patienten gestellt. Der Patient erhielt seine gesamte Medikation über die Apotheke, er benötigte keine weiteren Vorräte zu Hause. Die Apotheke wurde mittels Einverständniserklärung autorisiert, Folge-Rezepte einzuholen.

3.1.5.2 Wöchentliche Apothekenbesuche

Bei den wöchentlichen Apothekenbesuchen wurden Blutdruck und Puls gemessen, das Gewicht bestimmt und ein standardisiertes Gespräch bestehend aus den Fragen:

„Wie geht es Ihnen?“ und „Haben Sie Ihre Medikamente gut vertragen?“ mit dem Patienten geführt. Es erfolgte ein Hinweis zum Aufsuchen des Arztes bzw. direkte Rücksprache der Apotheke mit dem Arzt bei deutlichen Verschlechterungen der Parameter oder Beschwerden (Gewichtszunahme > 5 kg, vom Patienten selbst durch tägliches Wiegen ermittelt oder bei Änderung der Leistungsfähigkeit oder der Beschwerden). Gegebenenfalls erfolgte ein Telefonat mit dem Patienten bei Nichtabholen der Medikamente. Bei Schwierigkeiten wurde der Kontakt mit dem einschließenden Arzt gesucht.

3.2 Eingesetzte Erhebungsinstrumente

3.2.1 Dokumentationsbögen

Zur Dokumentation der im Studienprotokoll geplanten Arztbesuche (zu Beginn, nach 6 Monaten und nach 12 Monaten) und den wöchentlichen Apothekenbesuchen der Patienten in der Interventionsgruppe wurden allen teilnehmenden Studienzentren zu Beginn der Studie Dokumentationsbögen (siehe Anhang) zur Verfügung gestellt.

3.2.2 Wochendosiersysteme

Zu Studienbeginn wurde den teilnehmenden Apotheken Blisterkarten (Abb. 2, S. 27) zur Verfügung gestellt sowie eine komplexe Software zur Beschriftung der Blisterkarten und Verwaltung der Medikamentenpläne. Die Entscheidung, diese einmal verwendbaren Blisterkarten oder mehrfach verwendbare Wochendosierhilfen (Abb. 3, S. 27) zum wöchentlichen Stellen der Medikation zu verwenden, war nicht im Protokoll festgelegt und oblag der Entscheidung des teilnehmenden Apothekers.

3.2.3 Einschätzung der Einnahmetreue: Morisky Fragebogen

Zur Einschätzung der Einnahmetreue möglicher Studienteilnehmer wurde der Morisky Fragebogen - Medication Adherence Questionnaire (MAQ) eingesetzt (siehe Anhang). Dieser vier dichotome Items umfassende Fragebogen wurde von Morisky et al. als kurzer Fragebogen zur Einschätzung der Compliance bei der Einnahme von Antihypertensiva Mitte der 80er Jahre entwickelt (Morisky et al., 1986). Dieser Fragebogen umfasst folgende vier Fragen mit der Antwortmöglichkeit „ja“ oder „nein“:

- I. Vergessen Sie manchmal, Ihre Medikamente zu nehmen?
- II. Sind Sie manchmal sorglos beim Einnehmen der Medikamente?
- III. Wenn Sie sich besser fühlen, nehmen Sie dann manchmal keine Medikamente?

- IV. Wenn Sie sich manchmal nach der Einnahme der Medikamente schlechter fühlen, hören Sie dann auf, diese einzunehmen?

Der Morisky-Score ist mit einer geringen Item Anzahl, der dichotomen Skalierung und der einfachen Aufsummierung der Antworten zu einem Compliance-Score eine Möglichkeit zur Selbsteinschätzung der Einnahmetreue durch Patienten und wird international eingesetzt. In vorliegender Studie wurden alle „ja“ Antworten mit 1 und alle „nein“ Antworten mit 0 gezählt. Score-Werte von 0 und 1 stehen für eine hohe, Werte von 2 und 3 für eine mittlere und der Wert 4 für eine geringe Compliance. Als Einschlusskriterium wurde eine Mindestpunktzahl von 1 gewählt.

3.2.4 Erhebung der Lebensqualität

3.2.4.1 Short Form 36

Der SF-36 Health Survey wurde im Rahmen eines 1960 begonnenen Forschungsprojektes, der so genannten Medical Outcome Study als Versuch entwickelt, die Leistung von Versicherungssystemen in Amerika zu prüfen (Tarlov et al., 1983). Er wurde für den internationalen Gebrauch übersetzt und durch das International Quality of Life Assessment Project (IQOLA) adaptiert (Aaronson et al., 1992; Ware et al., 1994). Mit dem SF-36 Fragebogen wurde ein krankheitsübergreifendes Messinstrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten entwickelt (Bullinger & Kirchberger, 1998) und wird weltweit am häufigsten zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität eingesetzt (Bullinger, 2000).

Der SF-36 Fragebogen (siehe Anhang) besteht aus 36 Items die mehreren Themenbereichen zugeordnet sind und umfasst acht Dimensionen der subjektiven Gesundheit:

1. Körperliche Funktionsfähigkeit (KÖFU)
2. Körperliche Rollenfunktion (KÖRO)
3. Körperliche Schmerzen (SCHM)
4. Allgemeine Gesundheitswahrnehmung (AGES)
5. Vitalität (VITA)
6. Soziale Funktionsfähigkeit (SOFU)
7. Emotionale Rollenfunktion (EMRO)
8. Psychisches Wohlbefinden (PSYC)

Mittels dieses Fragebogens geben die Patienten selbst Auskunft über die vier Komponenten psychisches Befinden, körperliche Verfassung, soziale Beziehungen sowie soziale Kompetenz (Bullinger, 1994). Für jedes Item, das entweder selbst eine Skala oder einen Teil einer Skala thematisiert, kreuzt der Patient eine für sich als zutreffend empfundene Antwortalternative an. Einige Fragen sind mit „ja“ oder „nein“ zu beantworten (binär) andere Fragen bestehen aus bis zu sechsstufigen Antwortskalen. Die empirisch erhobene Bearbeitungszeit des SF-36 schwankt zwischen 7 und 15 Minuten und liegt im Durchschnitt bei 10 Minuten.

Für die Auswertung des SF-36 müssen die Items und Skalen so umgerechnet werden, dass ein höherer Wert einen höheren Gesundheitszustand widerspiegelt. Dafür müssen zuerst die Items umkodiert und rekaliert werden (bei 10 Items erforderlich). Dann erfolgt die Berechnung der Skalenrohrewerte mittels Addition der Skalenwerte aller Items einer Skala. Danach werden die Skalenrohrewerte in eine 0-100 Skala transformiert. Diese Berechnungen können sowohl von Hand, als auch mittels Statistikprogrammen durchgeführt werden. In diesem Fall diene als Grundlage für die Berechnungen die dem Handbuch zum SF-36 Fragebogen beigegefügte Syntax zur Auswertung der Daten in SPSS. Als Vergleichswerte dienten die im Handbuch vorliegenden Mittelwerte und Standardabweichungen der deutschen Normpopulation (Bullinger & Kirchberger, 1998).

3.2.4.2 Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire

Der Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ) wurde in den USA von Rector et al., 1987 als spezifisches Messinstrument der Lebensqualität von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz entwickelt. Dieser Fragebogen zeigt im Vergleich zum SF-36 Fragebogen Veränderungen der Lebensqualität unter Einbeziehung der chronischen Herzinsuffizienz (Quittan et al., 1999). Er ist aus 21 Fragen mit Antwortmöglichkeiten einer 6 - stufigen Likert-Skala aufgebaut (siehe Anhang). Der Fragebogen wird vom Patienten selbst ausgefüllt, wobei die Antwortmöglichkeit 0 für keinen negativen Einfluss auf die Lebensqualität darstellt, 5 bedeutet einen sehr starken negativen Einfluss auf die Lebensqualität. Somit spiegelt ein hoher Gesamtwert eine schlechte subjektive Lebensqualität wider, ein niedriger Gesamtwert eine gute Lebensqualität. Dieser Fragebogen ist bezogen auf seine Validität und Reliabilität in der Literatur gut dokumentiert (Rector & Cohn, 1987; Rector & Cohn, 1992) und auch in deutscher Sprache validiert (Quittan et al., 2001). Cronbachs Alpha beträgt für den Gesamtscore 0.92. Die Retestreliabilität liegt bei $r = 0,87$ (Bennett et al., 2002; Gorkin et al., 1993; Rector & Cohn, 1992).

3.2.5 Körperliche Leistungsfähigkeit: 6-Minuten Gehstest

Zur Einschätzung der körperlichen Leistungsfähigkeit wurde der 6-Minuten Gehstest eingesetzt. Dieser ist eine anerkannte Methode zur Bewertung der funktionellen Bewegungskapazität. Nach Messung des Blutdrucks und der Herzfrequenz wurde die Gehstrecke gemessen, die die Patienten innerhalb von 6 Minuten zügig gehend zurücklegen können. Anschließend wurden erneut Blutdruck und Herzfrequenz gemessen. Abbruchkriterien waren Dyspnoe, Herzbeschwerden, muskuläre Erschöpfung oder Schmerzen.

3.2.6 Bewertung der Betreuung und Intervention

3.2.6.1 Fragebogen zur Zufriedenheit mit der Apotheke

Dieser Fragebogen wurde in Zusammenarbeit mit der Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA) entwickelt, um sowohl die bisherige Zufriedenheit mit der Betreuung in der Apotheke als auch eventuelle Veränderungen im Laufe der Studie zu dokumentieren. Die Teilnehmer hatten die Möglichkeit, Bewertungen für folgende Fragen einzutragen:

- (1) Wie gut wird erklärt, wie Arzneimittel einzunehmen sind?
- (2) Wie bewerten Sie die Möglichkeit, Fragen zu Arzneimitteln zu stellen?
- (3) Wie verständlich wurde auf Ihre Fragen zu Arzneimitteln eingegangen?
- (4) Wie bewerten Sie die Vertraulichkeit der Beratung?
- (5) Wie gut unterstützt Sie die Apotheke, Ihre Medikamenteneinnahme zu Hause zu koordinieren?
- (6) Wie bewerten Sie die Unterstützung, wenn Sie Probleme mit Ihren Arzneimitteln haben?
- (7a) Wie bewerten Sie die Unterstützung der Apotheke bei der Kontrolle Ihrer Erkrankungen?
- (7b) Wie bewerten Sie die Unterstützung der Apotheke bei der Kontrolle Ihres Blutdrucks?
- (7c) Wie bewerten Sie die Unterstützung der Apotheke bei der Kontrolle Ihres Gewichtes?
- (8) Wie bewerten Sie die Kommunikation zwischen der Apotheke und Ihrem Arzt?
- (9) Wie bewerten Sie die Qualität der Beratung zu Arzneimitteln in der Apotheke insgesamt?
- (10) Wie bewerten Sie die Betreuung in der Apotheke insgesamt?

Die Antwortmöglichkeiten waren: ausgezeichnet, gut, zufriedenstellend, ausreichend oder schlecht. Zur Auswertung wurden die Punkte von 1 (ausgezeichnet) bis 5 (schlecht) dargestellt und in Abhängigkeit der verschiedenen Zeitpunkte und Gruppen miteinander verglichen.

3.2.6.2 Fragebogen zur Zufriedenheit mit dem Wochenblister

Auch dieser Fragebogen entstand in Zusammenarbeit mit der ABDA, um die Erfahrung der Studienteilnehmer in der Interventionsgruppe, die mit der Dosierhilfe gemacht wurden, festzuhalten.

- Ist Ihnen die Einnahme Ihrer Medikamente durch den Wochenblister leichter gefallen?
- Waren die Einnahmezeiten der Medikamente durch den Blister leichter einzuhalten?
- Haben Sie durch die Verwendung des Wochenblisters seltener eine Medikamenteneinnahme vergessen?
- Hatten Sie durch die Verwendung des Wochenblisters ein sichereres Gefühl bei der Einnahme?
- Hatten Sie durch den Wochenblister einen besseren Überblick über Ihre gesamten Medikamente?
- Wünschen Sie sich zukünftig die Versorgung mit einem Wochenblister?
- Wie oft sollte der Wochenblister in der Apotheke abgegeben werden?

Folgende Antwortmöglichkeiten standen zur Auswahl: ja (1), eher ja (2), weiß nicht (3), eher nein (4), nein (5).

3.3 Auswertung und statistische Verfahren

Die Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mit Hilfe von Excel (Microsoft Office Excel 2010) und SPSS 16.0 (SPSS 16.0 für Windows, Version 16.0.1, 2007).

Chi Quadrat Tests (Kruskal Wallis Tests) wurden eingesetzt, um kategoriale Variablen zwischen beiden Gruppen zu vergleichen. Dies waren in der vorliegenden Untersuchung die Wirkstoffgruppen, Geschlecht, NYHA-Klasse und Komorbiditäten.

Der Student's T-Test wurde für ungepaarte, unabhängige Stichproben eingesetzt.

Veränderungen der Parameter innerhalb der beiden Gruppen im Verlauf der Studie wurden in SPSS mittels einer Varianzanalyse mit Messwiederholung analysiert. Die Messwiederholung

wurde durch drei Stufen (Monat 0, Monat 6, Monat 12) charakterisiert, die Gruppe (Kontrollgruppe, Interventionsgruppe) als Zwischensubjektfaktor. Die Daten der Fragebögen SF-36 und Minnesota Living with Heart Failure wurden mittels Varianzanalyse mit Messwiederholung ausgewertet. Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0.05$ festgelegt.

4. ERGEBNISSE

4.1 Machbarkeit der Studie

Die Pilotstudie konnte anhand des entwickelt Prüfplans innerhalb des vorgesehenen Zeitplans abgeschlossen werden. Die Machbarkeit dieses Studienkonzeptes konnte aufgrund der Anwendbarkeit des Studienprotokolls und des komplikationsarmen Studienverlaufs gezeigt werden.

4.1.1 Patientenrekrutierung und Studienverlauf

Mitte September 2010 wurde der erste Patient in die Pilotstudie eingeschlossen. Eine sehr schnelle Rekrutierung in Merzig zu Beginn der Studie hatte Anfang Oktober mit Erreichen von 42 Patienten eine Rekrutierungspause in Merzig zur Folge, um der weiteren teilnehmenden Arztpraxis in Bergisch Gladbach einen Rekrutierungszeitraum zu ermöglichen. Da die Rekrutierung dort langsamer erfolgte, wurde Ende Januar 2011 die Rekrutierung in Merzig wieder aufgenommen und konnte Anfang Februar 2011 mit dem Erreichen von 50 Patienten abgeschlossen werden.

Insgesamt wurden nach dem Ende der Rekrutierungsphase 46 Patienten in Merzig und 4 Patienten in Bergisch Gladbach eingeschlossen. Von den 46 in Merzig eingeschlossenen Patienten betreute die Laurentius Apotheke 21 Patienten, die Montclair Apotheke eine Patientin. 24 Patienten befanden sich in der Kontrollgruppe. In Bergisch Gladbach wurden 3 Patienten der Interventionsgruppe in der Einhorn Apotheke betreut, ein Patient dort war in der Kontrollgruppe.

Das Studienende wurde Anfang März 2012 mit Durchführung von Visite 3 von 46 der anfänglich 50 teilnehmenden Patienten erreicht.

4.1.2 Visiten in der Arztpraxis

Die Screening Visite wurde bei allen Patienten der Studie vollständig durchgeführt. Alle teilnehmenden Patienten litten an einer chronischen Herzinsuffizienz (definiert als Krankenhausaufnahme wegen Herzinsuffizienz innerhalb der letzten 12 Monate oder Dyspnoe NYHA-Stadium II-IV) und waren auf eine etablierte und stabile medikamentöse Herzinsuffizienztherapie eingestellt. Alle Patienten nahmen regelmäßig mehr als 4 Tabletten ein, waren bei Einschluss mindestens 70 Jahre alt und beantworteten im Morisky Fragebogen

mindestens eine Frage mit „ja“. Das Zutreffen eines oder mehrerer Ausschlusskriterien wurde in allen Screening Formularen verneint und wurde durch stichprobenartiges Monitorieren der Quelldaten geprüft und bestätigt.

Visite 1 wurde bei allen Teilnehmern gemäß Studienprotokoll durchgeführt. Bezüglich der Fragebögen traten bei der Beantwortung des Morisky Medication Adherence Questionnaire, dem Minnesota Living with Heart Failure Fragebogen und dem Fragebogen zur Zufriedenheit mit der Apotheke keine Probleme auf. Bei der Beantwortung des SF-36 Fragebogens wurde von 12% der Patienten mindestens eine Frage unvollständig beantwortet. Die Laborparameter wurden bei allen Patienten bei Visite 1 erhoben. Der 6-Minuten Gehtest wurde bei allen Patienten durchgeführt, teilweise mit vorzeitigem Abbruch aufgrund einer Gehbehinderung, muskulärer Erschöpfung oder Luftnot. Die Prüfung der Quelldaten bestätigte eine korrekte Dokumentation der Visiten.

Visite 2 und Visite 3 wurden bei allen teilnehmenden Patienten durchgeführt. Bei diesen Visiten wurde zusätzlich zu den Untersuchungsparametern auch Hospitalisierungen, sofern stattgefunden, mittels Angabe von Grund und Dauer dokumentiert und der Entlassungsbericht im Patientenordner abgelegt.

4.1.3 Apothekenbesuche

Zu Beginn der Studie bestand bei einigen Studienteilnehmern noch weiterer Aufklärungsbedarf zum Studienablauf, der Zeitraum von Visite 1 bis zur Ausgabe der ersten Wochendosierhilfe war daher unterschiedlich lang. Aufgrund von Unklarheiten im Verordnungsplan und Differenzen zu den in die Apotheke mitgebrachten Medikamenten musste mehrfach Rücksprache mit dem behandelnden Arzt gehalten werden.

Insgesamt erhielten 24 von 25 Teilnehmern, die sich in der Interventionsgruppe befanden, Wochendosierhilfen. Ein Patient war von Beginn an nicht zu regelmäßigen Apothekenbesuchen bereit, trotz vorheriger Aufklärung und schriftlichem Einverständnis zur Studienteilnahme, und erhielt keine Wochendosierhilfe. Ein Patient in Bergisch Gladbach entschied sich trotz mehrfacher Rücksprache mit der teilnehmenden Studienärztin und Apothekerin nach 6 wöchiger Teilnahme zum Abbruch der Intervention. Als Ursache gab der Patient die Schwere seiner Erkrankungen sowie den Aufwand, in die Apotheke zu kommen, an. Die Durchführung der Apothekenbesuche verlief weitestgehend reibungslos. Bei Auffälligkeiten die sich im Gespräch mit dem Patienten nicht aufklären ließen, beispielsweise

erhöhter Blutdruck, der sich jedoch auf eine späte Medikamenteneinnahme zurückführen ließ, wurde der behandelnde Arzt wie vorgesehen informiert. Bei der Frage nach der Befindlichkeit bei den wöchentlichen Apothekenbesuchen hatten einige Patienten Schwierigkeiten, ihr Befinden von „sehr gut“ bis „schlecht“ einzuordnen. Die Patientenretention war ein wichtiger Aspekt der Apothekenbesuche. Zwei Patienten zogen einen vorzeitigen Abbruch in Erwägung, konnten aber durch Gespräche mit den Apothekerinnen und Apothekern sowie mit dem behandelnden Arzt zur weiteren Teilnahme motiviert werden. Eine Patientin bekam die Wochendosierhilfe wöchentlich nach Hause gebracht, nachdem sie nach ca. 9 Monaten durch den Tod ihres Mannes keine Möglichkeit mehr hatte, die Entfernung zur Apotheke selbständig zu bewältigen. Generell war eine Motivation der Studienteilnehmer in der Interventionsgruppe über den gesamten Studienzeitraum immer wieder nötig.

4.2 Anpassungen des Studienkonzeptes im Studienverlauf

Im Verlauf der Studie kam es zu einer geringfügigen Anpassung des Studienprotokolls: Die wöchentliche Abholung der Wochendosierhilfe wurde in Ausnahmefällen durch die Ausgabe von zwei, maximal drei Wochendosierhilfen verlängert, um das Ausscheiden von Patienten zu verhindern, da Urlaube oder Krankheiten der Patienten im Protokoll nicht berücksichtigt wurden. In diesen Fällen wurde dem Patienten die benötigte Anzahl an Wochenblistern mitgegeben.

4.3 Interaktion und Kommunikation zwischen den Berufsgruppen

Die Interaktion zwischen Apothekern und Ärzten wurde im Rahmen dieser Studie von beiden Seiten als fruchtbar und positiv bewertet.

Die Kommunikation zwischen allen Beteiligten dieser Pilotstudie war zu allen Zeitpunkten aufgeschlossen und professionell. Die vorgesehenen Kommunikationswege wurden genutzt, wenn möglich auch das direkte Gespräch gesucht.

4.4 Anwendbarkeit des Studienmaterials

Das bereitgestellte Studienmaterial in Form von Dokumentationsbögen (siehe Anhang), Ablaufplänen und Einverständniserklärungen wurde als gut verständlich und gut anzuwenden empfunden. Es mussten im Verlauf der Pilotstudie keine Anpassungen vorgenommen werden, um einen reibungslosen Ablauf zu gewährleisten.

4.5 Patientencharakteristika zu Studienbeginn

Die beiden Gruppen wurden hinsichtlich Stichprobenhomogenität untersucht und unterschieden sich in einem Untersuchungsparameter zu Beginn der Studie, bei Visite 1 (0 Monate) signifikant voneinander (siehe 4.7.3 Cholesterin). Bezüglich aller anderen Parameter gab es keine signifikanten Unterschiede zu Beginn der Studie. Eine Übersicht der Patientencharakteristika zu Studienbeginn ist in Tabelle 3 (Tab. 3, S. 44) dargestellt.

4.5.1 Altersverteilung der Studienteilnehmer

Nach Abschluss der Rekrutierungsphase betrug das durchschnittliche Alter aller Studienteilnehmer 76.2 ± 4.5 Jahre ($M \pm SD$). In der Kontrollgruppe lag der Altersdurchschnitt bei 75.4 ± 4.2 Jahren ($M \pm SD$). In Interventionsgruppe lag der Altersdurchschnitt bei 77.1 ± 4.8 Jahren ($M \pm SD$).

4.5.2 Geschlechterverteilung der Studienteilnehmer

Die 50 Teilnehmer setzten sich aus 22 Patientinnen und 28 Patienten zusammen. In der Kontrollgruppe befanden sich 8 Teilnehmerinnen und 17 Teilnehmer. In der Interventionsgruppe befanden sich 14 Teilnehmerinnen und 11 Teilnehmer.

4.5.3 Diagnosen der Studienteilnehmer neben der chronischen Herzinsuffizienz

Zu Beginn der Untersuchung bestanden keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit der Komorbiditäten zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe (Tab. 3, S. 44).

Absteigend nach Häufigkeiten litten 60.9% aller Studienteilnehmer an einer Hypertonie, 58.7% an einem Diabetes mellitus Typ II, 54.3% an einer koronaren Herzerkrankung. Mit einer Häufigkeit von 30.4% sind die zerebrovaskulären Erkrankungen als Nebenerkrankung vertreten. Bei 28.3% wurde eine Hyperlipidämie diagnostiziert. 26% litten an einer Erkrankung der Herzklappen. Mit Häufigkeiten unter 20% traten der Zustand nach Myokardinfarkt auf, die Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), das Vorhofflimmern, ein Malignom, die Hyperurikämie, die Depression und die Demenz auf.

Tab. 3: Patientencharakteristika zu Studienbeginn (0 Monate). Mittelwerte \pm SD (Anteil in Prozent). Signifikanz bei $p<0.05$ (fett). NYHA: New York Heart Association; pAVK: Periphere arterielle Verschlusskrankheit. COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease.

	Kontrolle (n=23)	Intervention (n=23)	p-Werte
Alter [a]	75.4 \pm 4.2	77.1 \pm 4.8	0.227
Geschlecht ♂	16 (70%)	9 (39%)	0.040
Körperliche Untersuchung			
NYHA-Klasse	2.5 \pm 0.5	2.5 \pm 0.5	0.887
Gewicht [kg]	80.5 \pm 13.0	81.6 \pm 15.9	0.808
Systolischer Blutdruck [mmHg]	133.7 \pm 12.1	137.0 \pm 16.6	0.451
Diastolischer Blutdruck [mmHg]	80.0 \pm 5.4	79.3 \pm 8.3	0.754
Puls [1/min]	73.3 \pm 13.0	73.0 \pm 14.1	0.940
Laborwerte			
Cholesterin [mg/dl]	163.4 \pm 38.7	189.7 \pm 41.3	0.031
Triglyzeride [mg/dl]	151.7 \pm 69.5	160.4 \pm 81.0	0.696
HDL-Cholesterin [mg/dl]	46.7 \pm 10.1	51.7 \pm 15.5	0.206
LDL-Cholesterin [mg/dl]	97.0 \pm 33.7	116.0 \pm 36.3	0.072
NT-pro-BNP [pg/ml]	156.5 \pm 277.1	111.8 \pm 110.3	0.508
Diagnosen			
Hypertonus	14 (60.9 %)	14 (60.9 %)	1
Diabetes mellitus	13 (56.5 %)	14 (60.9 %)	0.767
Koronare Herzkrankheit	15 (65.2 %)	10 (43.3 %)	0.143
Zerebrovaskuläre Erkrankung	7 (30.4 %)	7 (30.4 %)	1
Hyperlipidämie	5 (21.7 %)	8 (34.8 %)	0.331
Herzklappenerkrankungen	7 (30.4 %)	5 (21.7 %)	0.507
pAVK	5 (21.7 %)	4 (17.4 %)	0.713
COPD	5 (21.7 %)	3 (13 %)	0.442
Vorhofflimmern	2 (8.7 %)	3 (13 %)	0.639
Malignome	2 (8.7 %)	3 (13 %)	0.639
Hyperurikämie	3 (13 %)	1 (4.3 %)	0.301
Zustand nach Herzinfarkt	2 (8.7 %)	1 (4.3 %)	0.555
Depression	1 (4.3 %)	1 (4.3 %)	1
Demenz	1 (4.3 %)	1 (4.3 %)	1

Tab. 4 Wirkstoffklassen der Studienteilnehmer zu Studienbeginn (0 Monate). Sortiert nach Häufigkeiten der Wirkstoffklassen aller Patienten. Prozentangabe in Klammern gibt den prozentualen Anteil des jeweiligen Wirkstoffs bei allen Patienten, den Patienten der Kontrollgruppe oder den Patienten der Interventionsgruppe an. p-Werte: Vergleich der Kontrollgruppe mit der Interventionsgruppe. Signifikanz bei p<0.05 (fett).

	Alle Patienten (n=46)	Kontrolle (n=23)	Intervention (n=23)	p-Werte
ACE- Hemmer/AT1-Antagonist	41 (89%)	22 (95.7%)	19 (82.6%)	0.160
β-Blocker	39 (84.8%)	19 (82.6%)	20 (87%)	0.685
Diuretika	32 (69.4%)	16 (69.6%)	16 (69.6%)	1.0
Statine	32 (69.4%)	18 (78.3%)	14 (60.9%)	0.205
Thrombozytenaggregations- hemmer	23 (49.9%)	10 (43.5%)	13 (56.5%)	0.382
Orale Antidiabetika	15 (32.6%)	6 (26.1%)	9 (39.1%)	0.351
Calcium-Antagonist	15 (32.6%)	8 (34.8%)	7 (30.4%)	0.756
Vitamin K Antagonisten	10 (21.7%)	6 (26.1%)	4 (17.4%)	0.480
Antidepressiva	7 (15.2%)	5 (21.7%)	2 (8.7%)	0.223
Insulin	5 (10.9%)	1 (4.3%)	4 (17.4%)	0.160
Nitrat/ Vasodilatator	5 (10.9%)	2 (8.7%)	3 (13%)	0.639
Herzglykoside	4 (8.7%)	4 (17.4%)	0 (0%)	0.038
Antiarrhythmika	2 (4.3%)	2 (8.7%)	0 (0%)	0.153
Renininhibitor	1 (2.2%)	0 (0%)	1 (4.3%)	0.317
Ivabradine	1 (2.2%)	0 (0%)	1 (4.3%)	0.317

Tab. 5: Anzahl der Tabletten zu Studienbeginn (0 Monate). Halbe Tabletten wurden als eine einzunehmende Dosis gewertet. p-Werte: Vergleich der Kontrollgruppe mit der Interventionsgruppe. p=ns.

Anzahl* der Tabletten/Wirkstoffe	Alle Patienten	Kontrolle	Intervention	p-Werte
HI Medikamente	4±1	4±2	3±1	0.459
Medikamente insgesamt	8±2	8±2	8±2	0.801
Wirkstoffe insgesamt	6±1	6±1	6±1	0.387

*Ohne Bedarfsmedikation, Insuline oder Dosieraerosole

4.5.4 Übersicht der verordneten Wirkstoffklassen und Anzahl der Tabletten

Die Gruppen unterschieden sich hinsichtlich der verordneten Wirkstoffklassen zu Studienbeginn (0 Monate). Eine Übersicht ist in Tabelle 4 dargestellt (Tab. 4, S. 45).

17.4% der Kontrollgruppe (4 Patienten) nahmen ein Herzglykosid ein. In der Interventionsgruppe nahm kein Patient ein Herzglykosid ein.

Im Durchschnitt nahmen alle Studienteilnehmer 8 ± 2 Tabletten pro Tag ein, davon 4 ± 1 Tabletten zu leitliniengerechten Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz (Tab. 5, S. 45).

4.6 Auswirkungen auf die Lebensqualität nach 12 Monaten

4.6.1 Short Form 36

Bei der Auswertung des SF-36 ergaben sich weder bei der transformierten körperlichen Skala (Abb. 4, S. 47), noch bei der transformierten psychischen Skala (Abb. 5, S. 47) signifikante Veränderungen der beiden Gruppen hinsichtlich der Lebensqualität.

4.6.2 Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire

Der Gesamtscore des Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire verschlechterte sich in der Kontrollgruppe signifikant. Je höher der Gesamtscore dieses Fragebogens ist, desto schlechter ist die empfundene Lebensqualität.

In der Kontrollgruppe lag der durchschnittliche Gesamtscore zu Beginn der Studie bei 23.6 ± 15.8 (M \pm SD), am Ende der Studie bei 33.5 ± 5.1 (M \pm SD). In der Interventionsgruppe lag der durchschnittliche Gesamtscore zu Beginn der Studie bei 28.3 ± 18.2 (M \pm SD), am Ende der Studie bei 33.5 ± 20.6 (M \pm SD) (Abb. 6, S. 47).

In der Kontrollgruppe stieg der Gesamtscore signifikant um 41.9% ($\Delta V1/V3=10.0$; $p=0.034$) an. In der Interventionsgruppe zeigte sich ein Trend zu einer Erhöhung des Gesamtscores um 18.3% ($\Delta V1/V3=5.2$; $p=0.379$) (Abb. 7, S. 47).

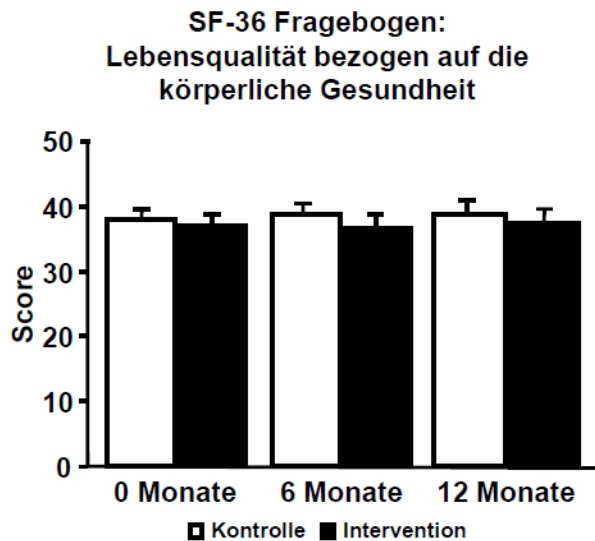


Abb. 4: SF-36 Fragebogen: Lebensqualität bezogen auf die körperliche Gesundheit. Alle körperlichen Skalen des SF-36 Fragebogens wurden zusammengefasst und zur Vergleichbarkeit in Werte zwischen 0 (= niedrigste Lebensqualität) und 100 (= höchste Lebensqualität) transformiert. Durchschnittliche Werte zu Studienbeginn (0 Monate), nach 6 Monaten und nach 12 Monaten. Score = Mittelwert in Punkten. Mittelwert \pm SEM. $p=ns$.

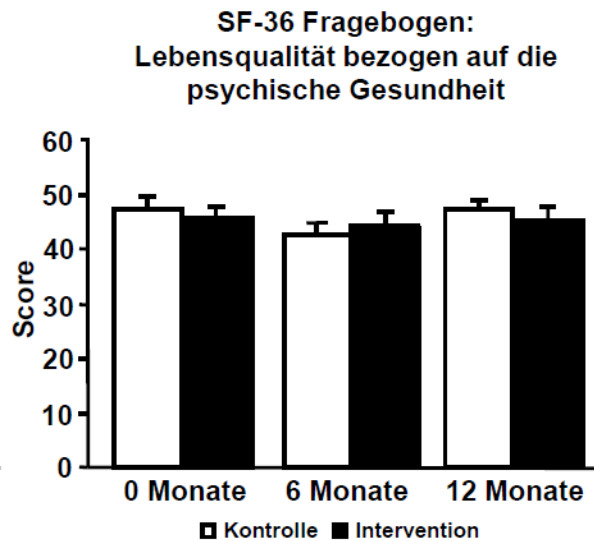


Abb. 5: SF-36 Fragebogen: Lebensqualität bezogen auf die psychische Gesundheit. Alle psychischen Skalen des SF-36 Fragebogens wurden zusammengefasst und zur Vergleichbarkeit in Werte zwischen 0 (= niedrigste Lebensqualität) und 100 (= höchste Lebensqualität) transformiert. Durchschnittliche Werte zu Studienbeginn (0 Monate), nach 6 Monaten und nach 12 Monaten. Score = Mittelwert in Punkten. Mittelwert \pm SEM. $p=ns$.

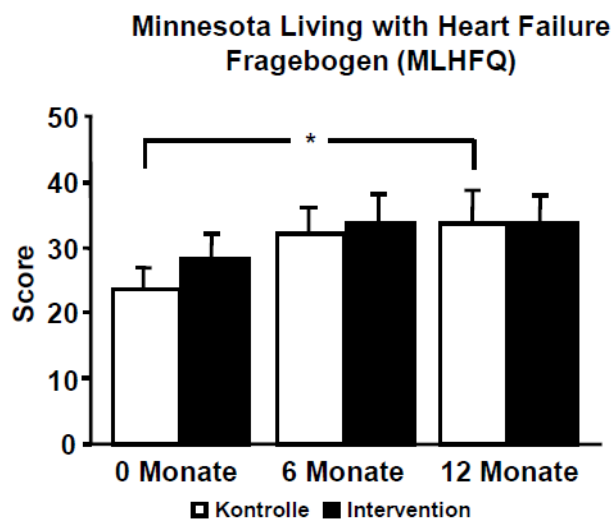


Abb. 6: Minnesota Living with Heart Failure Fragebogen. Durchschnittliche Gesamtpunktzahl Studienbeginn (0 Monate), nach 6 Monaten und nach 12 Monaten. Je höher die Punktzahl desto schlechtere Einschätzung der Lebensqualität. Mittelwert \pm SEM. $p=ns$.

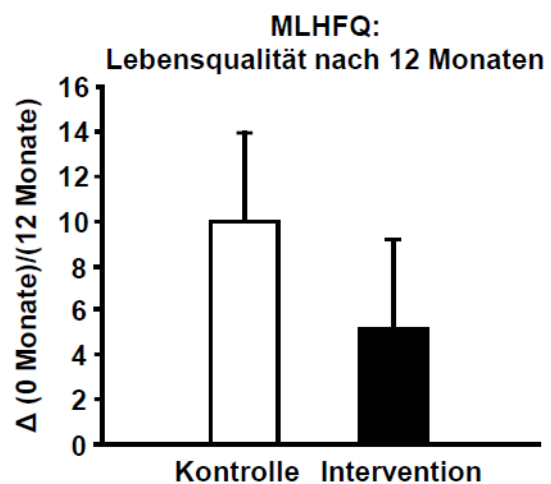


Abb. 7: MLHFQ: Lebensqualität nach 12 Monaten. Absolute Zunahme (=Verschlechterung) des Gesamtscores von Studienbeginn (0 Monate) bis Studienende (12 Monate). Mittelwert \pm SEM. $p=ns$.

4.7 Weitere Auswirkungen der unterstützenden Maßnahmen nach 12 Monaten

4.7.1 Blutdruck

Die Auswertung der zu Beginn (0 Monate) und am Ende der Studie (12 Monate) gemessenen Blutdruckwerte der teilnehmenden Patienten ergab eine signifikante Senkung des systolischen Blutdrucks bei den Patienten der Interventionsgruppe. Die Kontrollgruppe zeigte keine Veränderung des Blutdrucks.

In der Kontrollgruppe sank der systolische Blutdruck um 2.8% ($\Delta V1/V3 = 3.7$ mmHg; $p=0.452$) (Abb. 12, S. 48). Zu Beginn der Studie lag er bei 133.7 ± 12.1 mmHg ($M \pm SD$) nach 12 Monaten bei 130.0 ± 11.6 mmHg ($M \pm SD$) (Abb. 8, S. 48). Der diastolische Blutdruck der Kontrollgruppe sank um 1.4% ($\Delta V1/V3 = 1.1$ mmHg; $p=0.748$) (Abb. 12, S. 48). Zu Beginn der Studie lag er bei 80.0 ± 5.4 mmHg ($M \pm SD$), nach 12 Monaten bei 79 ± 6 mmHg ($M \pm SD$) (Abb. 10, S. 49).

In der Interventionsgruppe sank der systolische Blutdruck signifikant um 6.6% ($\Delta V1/V3 = 9.1$ mmHg; $p=0.022$) (Abb. 12, S. 48). Zu Beginn der Studie lag er bei 138.0 ± 15.6 mmHg ($M \pm SD$) nach 12 Monaten bei 128.9 ± 11.7 mmHg ($M \pm SD$) (Abb. 9, S. 48). Der diastolische Blutdruck der Interventionsgruppe zeigte einen Trend zu einer Reduzierung, er sank um 4.4% ($\Delta V1/V3 = 3.5$ mmHg; $p=0.748$) (Abb. 12, S. 48). Zu Beginn der Studie lag er bei 79.3 ± 8.3 mmHg ($M \pm SD$) nach 12 Monaten bei 75.9 ± 6.5 mmHg ($M \pm SD$) (Abb. 11, S. 49).

4.7.2 Herzfrequenz

Die Herzfrequenz veränderte sich in beiden Gruppen im Verlauf der Studie nicht. In der Kontrollgruppe lag die Herzfrequenz zu Studienbeginn bei 73.3 ± 13.0 /min ($M \pm SD$) und am Ende der Studie bei 72.5 ± 17.3 /min ($M \pm SD$) ($p=ns$). In der Interventionsgruppe lag die Herzfrequenz zu Studienbeginn bei 73.0 ± 14.1 /min ($M \pm SD$) und am Studienende bei 72.0 ± 14.2 /min ($M \pm SD$) ($p=ns$).

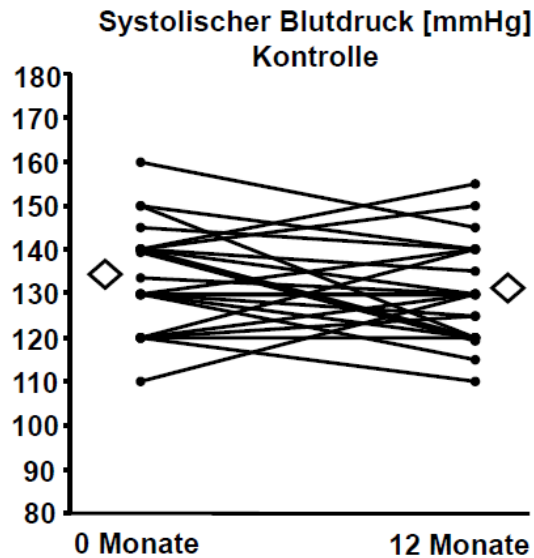


Abb. 8: Systolischer Blutdruck der Kontrollgruppe. Mittelwert nach 0 Monaten und nach 12 Monaten. Mittelwert \pm SEM. $p=ns$.

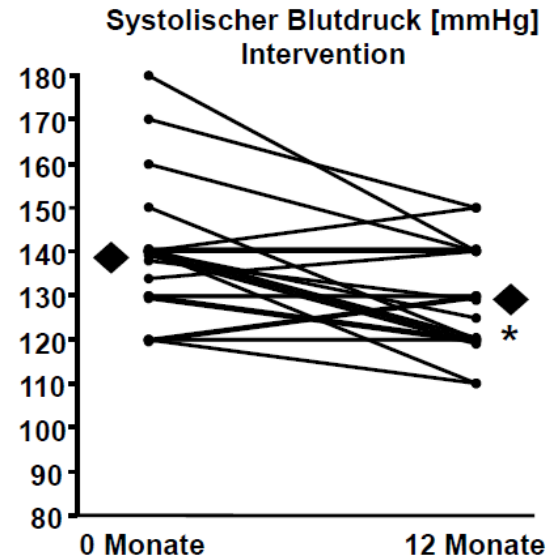


Abb. 9: Systolischer Blutdruck der Interventionsgruppe. Mittelwert nach 0 Monaten und nach 12 Monaten. Mittelwert \pm SEM. * $p<0.05$.

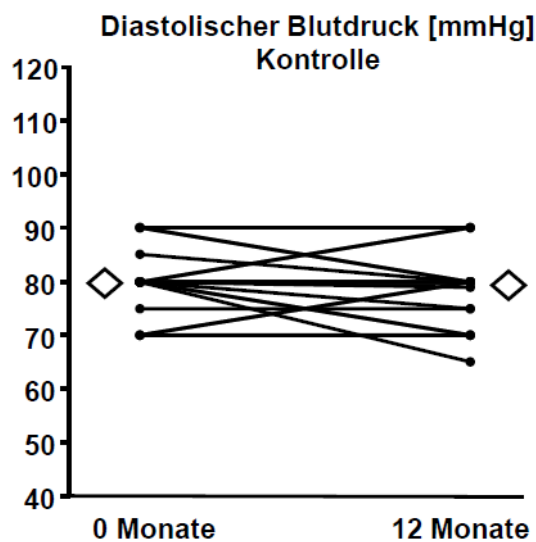


Abb. 10: Diastolischer Blutdruck der Kontrollgruppe. Mittelwert nach 0 Monaten und nach 12 Monaten. Mittelwert \pm SEM. $p=ns$.

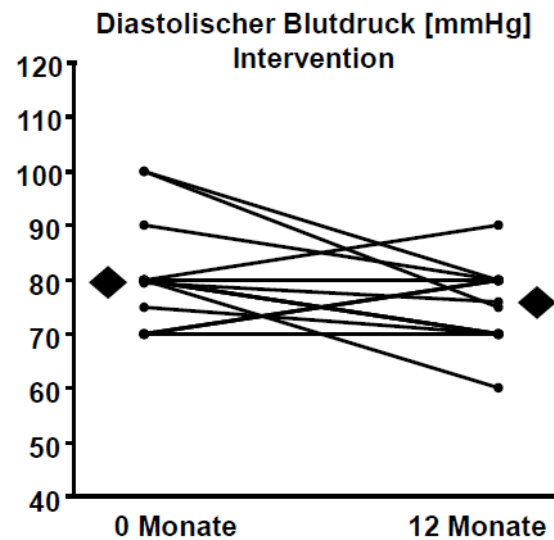


Abb. 11: Diastolischer Blutdruck der Interventionsgruppe. Mittelwert nach 0 Monaten und nach 12 Monaten. Mittelwert \pm SEM. $p=ns$.

Veränderung des Blutdrucks nach 12 Monaten [mmHg]

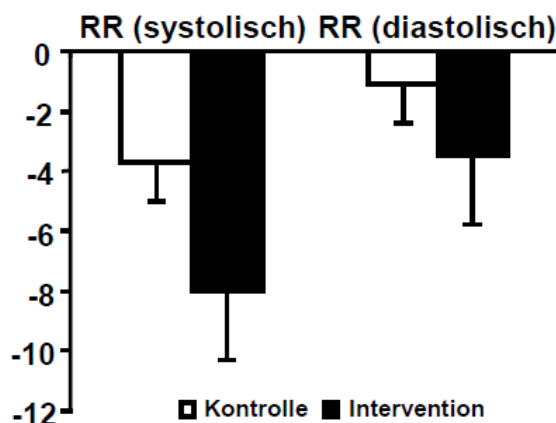


Abb. 12: Veränderung des Blutdrucks nach 12 Monaten. Δ 0 Monate/12 Monate. Absolute Änderung. Mittelwert \pm SEM. $p=ns$.

4.7.3 Cholesterin

Der durchschnittliche Cholesterinwert der Interventionsgruppe war zu Beginn der Studie höher als in der Kontrollgruppe ($p=0.031$). Der Cholesterinwert der Kontrollgruppe lag zu Beginn der Studie bei 163.4 ± 38.7 mg/dl ($M\pm SD$), am Ende der Studie bei 177.6 ± 33.1 mg/dl ($M\pm SD$) (Abb. 13, S. 52). Der Cholesterinwert der Interventionsgruppe lag zu Beginn der Studie bei 189.7 ± 41.3 mg/dl ($M\pm SD$), am Ende der Studie bei 187.4 ± 43.3 mg/dl ($M\pm SD$) (Abb. 13, S. 52).

Die Cholesterinwerte der Kontrollgruppe stiegen signifikant um 8.7% ($\Delta V1/V3=14.2$ mg/dl; $p=0.024$) an (Abb. 17, S. 52). Bei den Cholesterinwerten der Interventionsgruppe zeigte sich ein nicht signifikanter Trend zu einer Reduktion ($\Delta V1/V3=2.3$ mg/dl; $p=0.752$) (Abb. 17, S. 52).

4.7.4 LDL-Cholesterin

Der LDL-Cholesterinwert der Kontrollgruppe lag zu Beginn der Studie bei 97.0 ± 33.7 mg/dl ($M\pm SD$), am Ende der Studie bei 110.8 ± 31.5 mg/dl ($M\pm SD$) (Abb. 14, S. 51). Der LDL-Cholesterinwert der Interventionsgruppe lag zu Beginn der Studie bei 116.0 ± 36.3 mg/dl ($M\pm SD$) und am Ende der Studie bei 117.5 ± 37.3 mg/dl ($M\pm SD$) (Abb. 14, S. 52).

In der Kontrollgruppe stiegen die LDL-Cholesterinwerte signifikant um 14.3% ($\Delta V1/V3=13.8$ mg/dl; $p=0.033$) an (Abb. 17, S. 52). In der Interventionsgruppe kam es zu keiner wesentlichen Veränderung der LDL-Cholesterinwerte ($\Delta V1/V3=1.5$ mg/dl, $p=0.755$) (Abb. 17, S. 52).

4.7.5 HDL-Cholesterin

Die durchschnittlichen HDL-Cholesterinwerte veränderten sich in beiden Gruppen im Verlauf der Studie nicht signifikant ($p=ns$). Der HDL-Cholesterinwert der Kontrollgruppe lag zu Beginn der Studie bei 46.7 ± 10.1 mg/dl ($M\pm SD$), am Ende der Studie bei 48.9 ± 9.0 mg/dl ($M\pm SD$) (Abb. 15, S. 52). Der HDL-Cholesterinwert der Interventionsgruppe lag zu Beginn der Studie bei 51.7 ± 15.5 mg/dl ($M\pm SD$) und am Ende der Studie bei 52.2 ± 15.0 mg/dl ($M\pm SD$) (Abb. 15, S. 52).

4.7.6 Triglyzeride

Die durchschnittlichen Triglyzeridwerte veränderten sich in beiden Gruppen im Verlauf der Studie nicht signifikant ($p=ns$). Der durchschnittliche Triglyzeridwert der Kontrollgruppe lag zu Beginn der Studie bei 151.7 ± 69.5 mg/dl ($M\pm SD$) und am Ende der Studie bei 161.0 ± 64.9

mg/dl ($M \pm SD$) (Abb. 16, S. 51). Der durchschnittliche Triglyzeridwert der Interventionsgruppe lag zu Beginn der Studie bei 160.4 ± 81.0 mg/dl ($M \pm SD$) und am Ende der Studie bei 159.9 ± 68.4 mg/dl ($M \pm SD$) (Abb. 16, S. 52).

4.7.7 Nt-proBNP

Das Nt-proBNP veränderte sich in beiden Gruppen im Verlauf der Studie nicht signifikant ($p=ns$). In der Kontrollgruppe lag der durchschnittliche Nt-proBNP Wert zu Beginn der Studie bei 144.2 ± 258.7 pg/ml ($M \pm SD$) und am Ende der Studie bei 165.8 ± 259.7 pg/ml ($M \pm SD$). Der durchschnittliche Nt-proBNP Wert der Interventionsgruppe lag zu Beginn der Studie bei 107.6 ± 105.8 pg/ml und am Ende der Studie bei 127.9 ± 120.4 mg/dl ($M \pm SD$).

4.7.8 NYHA-Stadium nach 12 Monaten

Die NYHA-Klasse veränderte sich in beiden Gruppen im Verlauf der Studie nicht signifikant ($p=ns$). Bei den Patienten der Kontrollgruppe lag die NYHA-Klasse zu Beginn der Studie im Durchschnitt bei 2.5 ± 0.5 ($M \pm SD$), nach 12 Monaten lag die NYHA-Klasse durchschnittlich bei 2.6 ± 0.5 ($M \pm SD$). Die NYHA-Klasse bei den Patienten der Interventionsgruppe wurde im Durchschnitt bei 2.5 ± 0.5 ($M \pm SD$) zu Beginn und bei 2.7 ± 0.6 ($M \pm SD$) nach 12 Monaten eingestuft.

4.7.9 6-Minuten Gehstest: Gehstrecke nach 12 Monaten

Die Gehstrecke des 6-Minuten Gehstests veränderte sich in beiden Gruppen im Verlauf der Studie nicht signifikant ($p=ns$). In der Kontrollgruppe lag die Gehstrecke im Durchschnitt bei 345.0 ± 113.7 m ($M \pm SD$) zu Beginn der Studie, und nach 12 Monaten bei 385.7 ± 159.5 m ($M \pm SD$) (Abb. 18, Abb. 19, S. 53). In der Interventionsgruppe lag die Gehstrecke im Durchschnitt bei 315.2 ± 107.5 m ($M \pm SD$) zu Beginn der Studie, und nach 12 Monaten bei $330,4 \pm 134.0$ m ($M \pm SD$) (Abb. 18, Abb. 19, S. 53).

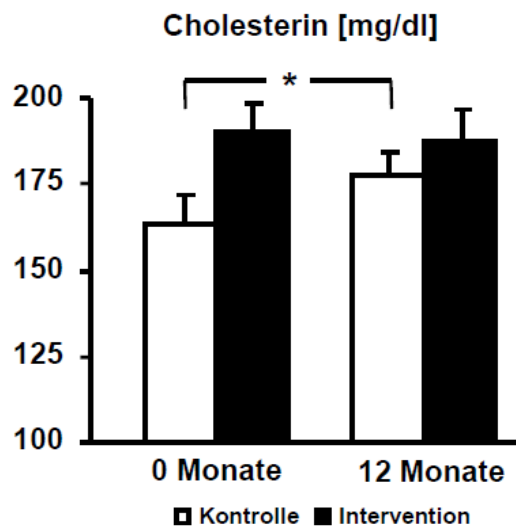


Abb. 13: Cholesterin der Studienteilnehmer. Durchschnittlicher Wert nach 0 Monaten und nach 12 Monaten. Mittelwert \pm SEM. $p < 0.05$.

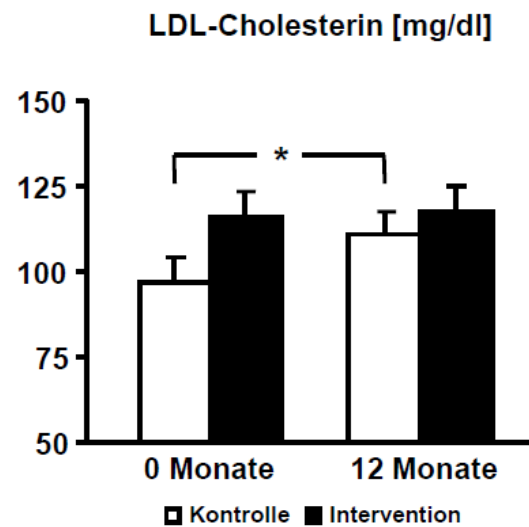


Abb. 14: LDL-Cholesterin der Studienteilnehmer. Durchschnittlicher Wert nach 0 Monaten und nach 12 Monaten. Mittelwert \pm SEM. $p < 0.05$.

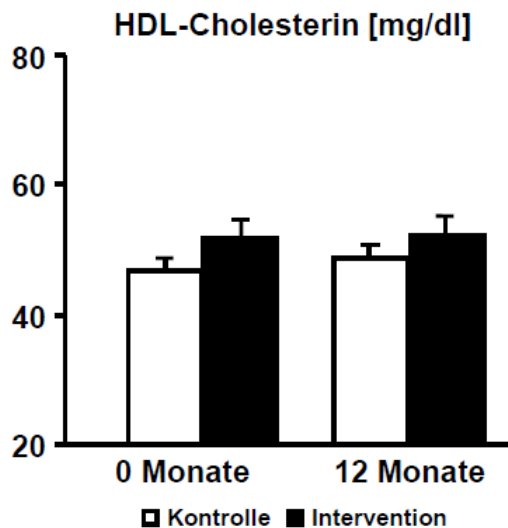


Abb. 15 : HDL-Cholesterin der Studienteilnehmer. Durchschnittlicher Wert zum Zeitpunkt nach 0 Monaten und nach 12 Monaten. Mittelwert \pm SEM. $p = ns$.

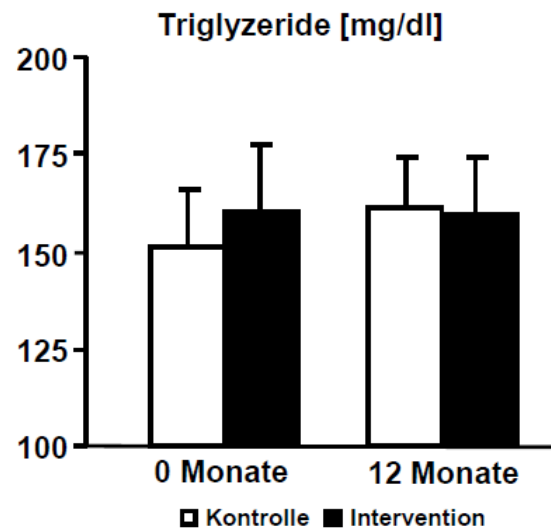


Abb. 16: Triglyzeride der Studienteilnehmer. Durchschnittlicher Wert nach 0 Monaten und nach 12 Monaten.

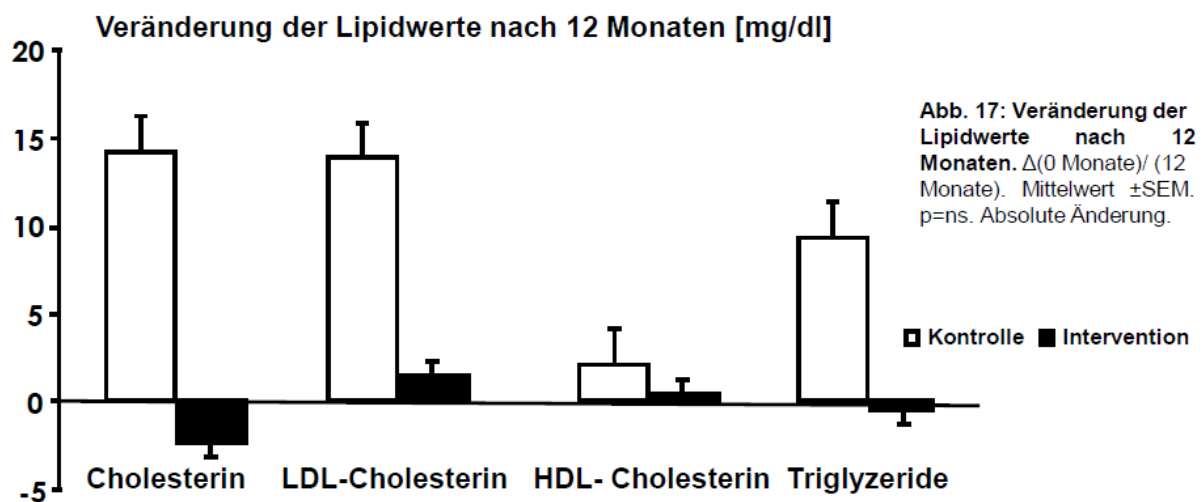


Abb. 17: Veränderung der Lipidwerte nach 12 Monaten. $\Delta(0 \text{ Monate}) / (12 \text{ Monate})$. Mittelwert \pm SEM. $p = ns$. Absolute Änderung.

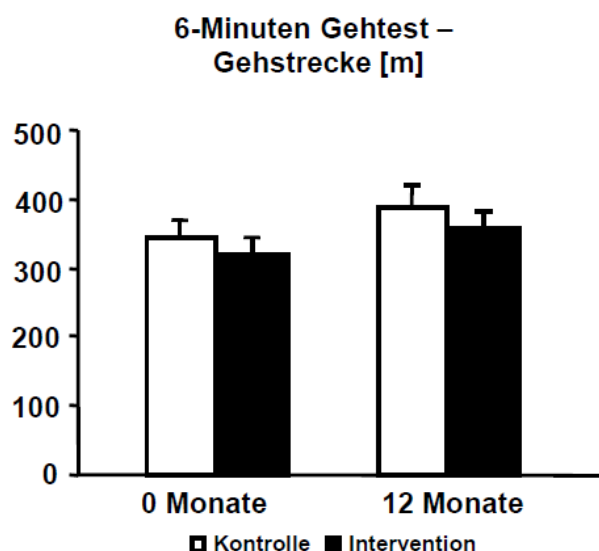


Abb. 18: 6-Minuten Gehtest: Gehstrecke der Studienteilnehmer. Wegstrecke innerhalb von 6 min gemessen bei Studienbeginn (0 Monate), nach 6 Monaten und nach 12 Monaten. Mittelwert \pm SEM. p=ns.

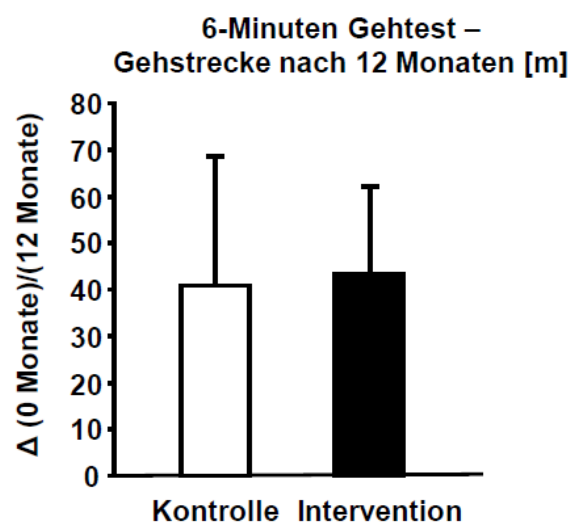


Abb. 19: 6-Minuten Gehtest: Gehstrecke nach 12 Monaten. Δ (0 Monate)/(12 Monate). Zunahme der Gehstrecke bei Studienende (12 Monate). Absolute Änderung. Mittelwert \pm SEM. p=ns.

Tab. 6: Hospitalisierungen, Zahl der Tage im Krankenhaus, Todesfälle. Dargestellt für Kontroll- und Interventionsgruppe jeweils nach Ursache zum Zeitpunkt nach 12 Monaten.

Ursache	Ereignisse	Kontrolle	Intervention
Kardiovaskulär	Hospitalisierungen	3	3
	Tage im Krankenhaus	27	32
	Todesfälle	1	0
Nicht-kardiovaskulär	Hospitalisierungen	11	8
	Tage im Krankenhaus	69	53
	Todesfälle	0	0
Gesamt	Hospitalisierungen	14	11
	Tage im Krankenhaus	96	85
	Todesfälle	1	0

4.8 Ereignisse im Studienverlauf-vorbereitend für die Endpunktstudie

4.8.1 Gesamtsterblichkeit und kardiovaskuläre Sterblichkeit

Im Verlauf der Studie kam es zu insgesamt einem Todesfall. Ein Patient der Kontrollgruppe ist zu Beginn der Studie aufgrund Herzversagens nach einem pulmonalen Infekt zu Hause verstorben (Tab. 6, S. 53).

4.8.2 Zahl der Krankenhausaufnahmen aus kardiovaskulärer Indikation

Es sind insgesamt in Kontrollgruppe und Interventionsgruppe sechs Krankenhausaufnahmen aufgrund kardiovaskulärer Indikation aufgetreten (Tab. 6, S. 53).

In der Kontrollgruppe wurden drei Krankenhausaufnahmen aus kardiovaskulärer Indikation dokumentiert:

- Kardiale Dekompensation
- Zerebraler Insult
- Hypertensive Entgleisung

In der Interventionsgruppe wurden ebenfalls drei sekundäre Endpunkte dokumentiert:

- Kardiale Dekompensation
- Zerebraler Insult
- Angina pectoris bei hypertensiver Entgleisung

4.8.3 Anzahl der Krankenhausaufnahmen und Anzahl der Tage im Krankenhaus

Die Zahl aller Krankenhausaufnahmen pro Jahr betrug in der Kontrollgruppe 14 und in der Interventionsgruppe 11.

Die Anzahl der Krankenhaustage pro Jahr lag in der Kontrollgruppe bei 4.2 Tagen pro Patient in 12 Monaten (insgesamt: 96 Tage) und in der Interventionsgruppe bei 3.7 Tagen pro Patient in 12 Monaten (insgesamt: 85 Tage).

4.8.4 Anzahl der Tage lebend außerhalb des Krankenhauses

Die durchschnittliche Anzahl der Tage lebend außerhalb des Krankenhauses betrug in der Kontrollgruppe für den einzelnen Patienten 360.8 Tage, in der Interventionsgruppe für den einzelnen Patienten 361.3 Tage.

4.8.5 Drop-Outs

In der Kontrollgruppe sind 2 Patienten vorzeitig aus der Studie ausgeschieden:

- Nach zerebralem Insult wurde eine Patientin ins Pflegeheim verlegt.
- Ein Patient ist nach pulmonalem Infekt aufgrund Herzversagens zu Hause verstorben.

In der Interventionsgruppe kam es insgesamt ebenfalls zum Ausscheiden zweier Patienten:

- Nach Randomisierung lehnte ein Patient die regelmäßigen Apothekenbesuche sowie die Wochendosierhilfe ab.
- Abbruch seitens eines Patienten nach mehrfachen Krankenhausaufenthalten aufgrund zunehmender Schwäche und Antriebslosigkeit bei anhaltender Diarrhoe und Anämie, der Patient hat 23 Wochen Medikamentendosierhilfen erhalten.

4.9 Bewertung der Intervention seitens der Patienten

4.9.1 Zufriedenheit mit der Betreuung durch die Apotheke

In der Interventionsgruppe zeigte sich am Ende der Studie eine signifikante Veränderung bei der Bewertung der einzelnen Kriterien zu Einschätzung der Apotheke. In der Kontrollgruppe unterschieden sich die Bewertungen der einzelnen Fragen nicht im Vergleich zur Anfangsbewertung.

In der Interventionsgruppe veränderten sich folgende Antworten des Fragebogens zur Zufriedenheit mit der Apotheke signifikant in ihrer Bewertung gegenüber der Bewertung, die zu Beginn der Studie abgegeben wurde:

- (1) Wie gut wird erklärt, wie Arzneimittel einzunehmen sind?
Diese Frage verbesserte sich von „gut“ (1.7 ± 0.5) zu „ausgezeichnet“ (1.4 ± 0.6) ($p=0.020$).
- (4) Wie bewerten Sie die Vertraulichkeit der Beratung?

Diese Frage verbesserte sich von „gut“ (1.8 ± 0.7) zu „ausgezeichnet“ (1.4 ± 0.6) ($p=0.049$).

- (5) Wie gut unterstützt Sie die Apotheke, Ihre Medikamenteneinnahme zu Hause zu koordinieren?

Diese Frage verbesserte sich von „gut“ (2.0 ± 0.9) zu „ausgezeichnet“ (1.4 ± 0.6) ($p=0.016$).

- (7a) Wie bewerten Sie die Unterstützung der Apotheke bei der Kontrolle Ihrer Erkrankungen?

Diese Frage verbesserte sich von „gut“ (2.1 ± 1.0) zu „gut“ (1.5 ± 0.7) ($p=0.025$).

- (7c) Wie bewerten Sie die Unterstützung der Apotheke bei der Kontrolle Ihres Gewichtes?

Diese Frage verbesserte sich von „gut“ (2.1 ± 1.0) zu „gut“ (1.6 ± 0.8) ($p=0.035$).

- (10) Wie bewerten Sie die Betreuung in der Apotheke insgesamt?

Diese Frage verbesserte sich von „gut“ (1.83 ± 0.5) zu „ausgezeichnet“ (1.4 ± 0.5) ($p=0.030$).

4.9.2 Zufriedenheit mit der Wochendosierhilfe

Nach Abschluss der Intervention entschlossen sich 20% der Patienten die in der Apotheke gestellte Wochendosierhilfen auf eigene Kosten weiterhin in Anspruch zu nehmen. Die Abgabe der Wochendosierhilfen erfolgt bei diesen Patienten in zweiwöchentlichem Abstand mit einem Unkostenbeitrag von fünf Euro pro Woche.

5. DISKUSSION

Insgesamt zeigte die Pilot-Studie die Machbarkeit des interdisziplinären Studienkonzeptes. Das Feedback der teilnehmenden Apotheker und Ärzte war sehr positiv. Wie erwartet lag der Wert der Pilotstudie in multiplen kleinen Details des Studienablaufes, die im Hinblick auf die große Endpunktstudie optimiert werden konnten. Weiterhin zeigten sich in dieser Pilotstudie positive Effekte der Intervention auf den systolischen Blutdruck, auf Cholesterin und LDL-Cholesterin sowie die Lebensqualität.

5.1 Machbarkeit der Studie

Der Ablauf der Studie konnte gemäß Prüfplan eingehalten werden. Die für die geplante Folgestudie notwendigen und sinnvollen Modifikationen werden unter Punkt 5.2 diskutiert. Im Verlauf der Studie kam es zu keinen sicherheitsrelevanten Veränderungen. Auch negative Auswirkungen der Intervention waren nicht zu beobachten. Die Studie konnte wie geplant durchgeführt werden.

5.1.1 Patientenrekrutierung und Studienverlauf

Die Patientenrekrutierung verlief insgesamt sehr schnell. Es hat sich gezeigt, dass die Rekrutierung in einer Hausarztpraxis möglich ist. Der Spezialist (Kardiologe/Internist) müsste zusätzlich den betreuenden, nicht an der Studie teilnehmenden Hausarzt miteinbeziehen, um eine optimale Betreuung innerhalb der Studie gewährleisten zu können. Er wäre somit zusätzlich auf eine Zustimmung des Hausarztes angewiesen. Daher wurde die Endpunktstudie primär für Hausärzte oder hausärztlich tätige Internisten als Teilnehmer konzipiert.

5.1.2 Visiten in der Arztpraxis

Die Visiten in der Arztpraxis verliefen wie geplant und zeichneten sich durch eine gute Dokumentation der Quelldaten aus. Vorteilhaft war, dass die Untersuchungsparameter der Studienvisiten weitgehend denen der Routineuntersuchungen im Rahmen der bestehenden chronischen Herzinsuffizienz entsprachen. Dies bedeutete sowohl für den Arzt, als auch für den Patienten, einen relativ geringen zusätzlichen Aufwand, der im Wesentlichen in der Dokumentation bestand.

5.1.3 Apothekenbesuche

Der Beginn der Intervention wurde von den Apotheken als aufwendig und am arbeitsintensivsten empfunden. Die Zeitdauer von Einschluss bis zum ersten Gang in die

Apotheke betrug in Einzelfällen mehrere Wochen. Hier mangelte es an festgelegten Zeiträumen, innerhalb derer der erste Apothekenbesuch stattfinden sollte. Beim ersten Besuch in der Apotheke war häufig eine nochmalige Aufklärung zum Ablauf der Studie notwendig und ggf. auch Motivierung, an dieser wie geplant teilzunehmen. Der Vergleich der von zu Hause mitgebrachten Medikamente wies häufig eine Diskrepanz zum mitgebrachten Verordnungsplan auf und erforderte viele Rücksprachen mit dem behandelnden Arzt, um eine finale Version des Medikamentenplans zu erstellen, anhand derer das Stellen der Medikamente erfolgen konnte. Von dieser Überprüfung des Medikamentenplans im Vergleich zu den tatsächlich zu Hause eingenommen Medikamenten profitierten alle Patienten der Interventionsgruppe in hohem Maße, es bedeutete jedoch auch einen großen Aufwand seitens der teilnehmenden Apotheken und eine gute Kommunikation zwischen Apotheker und Arzt.

Das Stellen der Medikamente wurde nach dem 4-Augenprinzip von Apothekern durchgeführt und dokumentiert. Der zeitliche Aufwand war in den teilnehmenden Apotheken sehr unterschiedlich, was auf die unterschiedliche Zahl der zu versorgenden Interventionspatienten zurückzuführen war. Um einen normalen Apothekenablauf gewährleisten zu können, hat sich eine Obergrenze an Interventionspatienten - in Abhängigkeit von der Apothekengröße und der Anzahl der Mitarbeiter - als sinnvoll für die Planung einer Endpunktstudie erwiesen. Nachdem alle Patienten der Interventionsgruppe die ersten Apothekenbesuche absolviert hatten, reduzierte sich der Aufwand, und es stellte sich eine gewisse Routine ein. Die Frage nach der Befindlichkeit bei den wöchentlichen Apothekenbesuchen wurde von einigen Patienten als schwierig erachtet, da ihnen eine allgemeine Einschätzung von sehr gut bis schlecht schwerer fällt, als eine direkt vergleichende Frage z.B. „Wie geht es Ihnen im Vergleich zur letzten Woche?“.

Entgegen anfänglichen Befürchtungen, der wöchentliche Turnus der Apothekenbesuche könnte zu häufig sein und zu einer hohen Drop-Out Rate führen, wurden diese Besuche von 92% der Interventionspatienten eingehalten.

5.2 Anpassungen des Studienkonzepts

5.2.1 Anpassungen des Studienkonzepts im Studienverlauf

Der einzige Punkt, der im Verlauf der Studie etwas angepasst wurde bzw. nicht als Protokollverletzung gewertet wurde, da diese Anpassung im Einvernehmen mit der Studienkoordination vorgenommen wurde, war die Möglichkeit, in Ausnahmefällen mehrere

Wochendosierhilfen bei einem Apothekenbesuch auszugeben, um die Versorgung der Patienten während eines geplanten Urlaubes oder Krankenhausaufenthaltes zu gewährleisten. Auch in Fällen von akuten Erkrankungen konnte die Wochendosierhilfe nach vorheriger Absprache zu den teilnehmenden Patienten über einen begrenzten Zeitraum nach Hause gebracht werden. Nur im Falle einer Patientin, die nach dem Tod Ihres Mannes keine Möglichkeit mehr hatte in die Apotheke zu kommen, wurden die Wochendosierhilfen bis zum Abschluss der Studie nach Hause gebracht. Diese Anpassung war unvermeidbar, um das Ausscheiden mehrerer Patienten zu verhindern.

5.2.2 Resultierende Modifikationen

Folgende Punkte sollten bei der Erstellung eines Studienprotokolls basierend auf den Erfahrungen dieser vorliegenden Pilotstudie in Betracht gezogen werden:

- a) Festlegung von Zeiträumen, innerhalb derer der erste Apothekenbesuch stattfinden sollte.
- b) Festlegung einer Obergrenze an Interventionspatienten, abhängig von der Apothekengröße und Anzahl der Mitarbeiter, die einen normalen Apothekenablauf gewährleisten.
- c) Nutzung eines standardisierten Ablaufprotokolls für Anwendung des 6-Minuten Gehtests, sowie Dokumentationsbogen zum Ablauf (Durchführende Person, Uhrzeit, Strecke).
- d) Fremdbeobachtung zur Einschätzung der Lebensqualität, bei Verwendung des SF-36.
- e) Ausnahmeregelung für Zeiträume, in denen die Patienten nicht in die Apotheke kommen können, im Protokoll festlegen (Urlaube, geplante Krankenhausaufenthalte etc.).

5.3 Interaktion und Kommunikation zwischen den Berufsgruppen

Entgegen eventueller Befürchtungen, eine der beiden Seiten, Ärzte oder Apotheker, könnte sich kontrolliert oder zurechtgewiesen fühlen, wurden Hinweise auf Diskrepanzen beispielsweise im Medikamentenplan als hilfreiche Unterstützung angesehen. Es fand dadurch eine doppelte Kontrolle des Verordnungsplanes statt. Beide Berufsgruppen arbeiteten professionell und mit großem Engagement zusammen, um eine bestmögliche Betreuung der Studienteilnehmer zu gewährleisten.

Die Kommunikationswege dieser Pilotstudie erwiesen sich als praktikabel, jedoch ergaben sich an manchen Stellen im Verlauf der Studie Verbesserungsvorschläge. Die telefonische Randomisierung der Studienteilnehmer verlief problemlos. Als eher problematisch wurde zu Beginn der Studie die Information der Apotheken bezüglich neuer Studienteilnehmer angesehen. Dies erfolgte teilweise deutlich nach Studieneinschluss. Rücksprachen bezüglich Medikamentenverordnungsplan oder Auffälligkeiten bezogen auf Vitalparameter oder Befinden der Teilnehmer erfolgten zeitnah und ohne Komplikationen. Ausstehende bzw. überfällige Apothekenbesuche wurden zuerst mit dem einschließenden Studienarzt besprochen. Meldungen an die Studienkoordination fanden zum Teil erst auf Nachfrage statt.

5.4 Anwendbarkeit des Studienmaterials

Anhand des verwendeten Studienmaterials entwickelten sich im Verlauf der Studie Ideen, diese bereits verwendeten Formulare noch zu modifizieren. Inhaltlich fehlte ein zu Studienbeginn bereitgestellter Anamnesebogen zur Dokumentation von Nebendiagnosen und aktuellem Medikamentenplan. Beide Informationen wurden von den teilnehmenden Studienärzten ohne vorgefertigte Dokumentationsbögen dokumentiert.

Als effektive und arbeitserleichternde Möglichkeit stellte sich bei den hier verwendeten Formularen (Paper Case Report Form) die Möglichkeit heraus, die Apothekenbesuche per Fax an das Koordinierungszentrum zu senden. Dadurch war der Studienkoordinator immer auf dem aktuellen Stand bezüglich der Apothekenbesuche und konnte umgehend nachfragen, sofern der wöchentliche Turnus unterbrochen wurde. Auch wurde der Aufwand des Monitorierens dadurch reduziert. Insgesamt ist bei dieser Form die Übertragung der Daten in die elektronische Form, um diese dann auszuwerten zu können, jedoch sehr zeitintensiv. Der aktuelle Stand der gesamten Dokumentation in der Arztpraxis, z.B. fehlende Daten, oder Abweichungen vom Studienprotokoll waren nur vor Ort zu prüfen. Hier liegen eindeutig Vorzüge in einer elektronischen Variante der Dokumentation (eCRF), die mittels elektronischer Rückfragen (Queries) vorab festgelegte Abweichungen sofort deutlich, sowohl für das Studienzentrum als auch die Studienkoordination, hervorhebt. Für Studien mit kleiner Studienpopulation, wie die der vorliegenden Studie, hat sich die Papierform als gut anwendbar erwiesen. Für größere Patientenpopulationen ist der Einsatz eines eCRFs zu überlegen.

5.5 Patientencharakteristika

5.5.1 Altersverteilung der Studienteilnehmer

In der Interventionsgruppe waren die Patienten zu Beginn im Durchschnitt 1.7 Jahre älter als die Patienten der Kontrollgruppe, was in diesem Alter eine beträchtliche Rolle spielen kann. Die altersabhängige Zunahme der Prävalenz von Krankheiten führt auch zu einem Anstieg des Anteils älterer Menschen, die an mehreren Krankheiten gleichzeitig leiden (Kramer, 1980; Olshansky et al., 1986; Olshansky et al., 1991). Der Altersunterschied war jedoch nicht signifikant und wurde somit nicht als Beeinträchtigung der Vergleichbarkeit beider Gruppen gewertet.

5.5.2 Geschlechterverteilung der Studienteilnehmer

in der Kontrollgruppe befanden sich signifikant mehr Männer als in der Interventionsgruppe. Aufgrund der geringen Teilnehmerzahl können keine Rückschlüsse auf Geschlechterunterschiede gezogen werden.

5.5.3 Diagnosen der Studienteilnehmer neben der chronischen Herzinsuffizienz

Die beiden Gruppen unterscheiden sich trotz des durchschnittlich höheren Alters der Interventionsgruppe nicht signifikant in Bezug auf die Anzahl der Diagnosen. Der Schweregrad der jeweiligen Erkrankungen fand keine Berücksichtigung bei der Erhebung der Diagnosen.

5.5.4 Übersicht der gestellten Medikamente

Die verordneten Medikamente der Studienteilnehmer wiesen zu Beginn der Studie bei Herzglykosiden einen signifikanten Unterschied auf. Vier Patienten der Kontrollgruppe nahmen ein Herzglykosid, kein Patient der Interventionsgruppe. Weitere Unterschiede zwischen Kontrollgruppe und Interventionsgruppe bestanden nicht, was eine Vergleichbarkeit beider Gruppen unterstützt. Herzglykoside sind nicht die Medikamente der ersten Wahl bei der Leitliniengerechten Therapie der Herzinsuffizienz. Die DIG Studie (Ahmed et al., 2006) und RADIANCE Studie (Packer et al., 1993) zeigten zwar, dass Herzglykoside die Symptomatik günstig beeinflussen können, ein Effekt auf die Mortalität konnte nicht nachgewiesen werden (Digitalis Investigation Group, 2007). Daher ist die Gruppe der Patienten relativ klein, bei der noch Digitalis Präparate eingesetzt werden. Dies fällt bei einer Untersuchung mit einer kleinen Patientengruppe sehr viel stärker ins Gewicht, vor allem dann, wenn alle Patienten die ein Digitalis Präparat einnehmen zufällig in dieselbe Gruppe randomisiert wurden.

5.6 Veränderungen der Lebensqualität nach 12 Monaten

5.6.1 Short Form 36

Bei diesem Fragenbogen handelt es sich um einen Fragebogen, der die gesundheitsbezogene Lebensqualität untersucht. Es wurden psychische und physische Aspekte des Wohlbefindens abgefragt, die die Lebensqualität beeinflussen. Nach beendeter Studie konnte in keiner der beiden Gruppen eine Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität beobachtet werden. Veränderungen der Lebensqualität wurden mit diesem Fragebogen eventuell nicht spezifisch genug erfasst, oder blieben bei globalen Fragen nach Lebensqualität unterbewertet, da die Patienten andere Aspekte wie Verlust von Angehörigen, Einsamkeit oder familiäre Sorgen miteinbezogen, die von der Therapie wenig oder gar nicht beeinflusst werden können (Rose et al., 2000).

Limitationen in der Auswertung des Fragebogens lagen in einem lückenhaften Ausfüllen des Fragebogens einiger Patienten. Der Fragebogen bleibt zwar auswertbar, solange mindestens 50% des Fragebogens korrekt ausgefüllt wurden, aber eine genaue Auswertung aller einzelnen Skalenwerte erfordert einen komplett ausgefüllten Fragebogen. Es stellt sich somit die Frage nach der Anwendbarkeit eines Fragebogens zur Selbsteinschätzung bei über 70-jährigen Patienten. Eine bessere Alternative, um auf eventuelle Unklarheiten direkt eingehen zu können und somit fehlerhafte oder fehlende Einträge zu vermeiden, wäre beispielsweise der SF-12 mit Fremdeinschätzung. Eine weitere mögliche Schwierigkeit bei der Auswertung stellt der höhere Altersdurchschnitt der Interventionsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe dar. Hier könnten sich mögliche Effekte aufgehoben haben. Die alterskorrelierte Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit steigendem Alter wurde bereits in mehreren Studien nachgewiesen (Noll & Weick, 2008; Gunzelman et al., 2006; Pinguart, 2001).

5.6.2 Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire

Bei Fragebögen zur Messung der krankheitsbezogenen Lebensqualität, zu denen auch der Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire gehört, können Therapieeffekte, die sich in der Veränderung bestimmter Beschwerden niederschlagen, im Gegensatz zu Fragebögen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, sehr sensitiv erfasst werden (Rose et al., 2000). Dieser Fragebogen wurde von fast allen Patienten vollständig ausgefüllt und schien damit, auch aufgrund seiner Länge, für dieses Patientenkollektiv mit über 70-Jährigen besser geeignet als der SF-36 Fragebogen. Im Studienverlauf zeigte sich in der Kontrollgruppe bereits nach 6-monatiger Studiendauer eine Verschlechterung der krankheitsbezogenen Lebensqualität. Dies

könnte einen ersten Hinweis auf eine schlechtere Betreuungssituation dieser Patienten geben. In der Interventionsgruppe ließ sich zu keinem Zeitpunkt der Studie eine signifikante Veränderung der Lebensqualität beobachten. Die wöchentlichen Apothekenbesuche dieser Gruppe wirkten sich somit weder positiv noch negativ auf die Einschätzung der krankheitsbezogenen Lebensqualität aus.

Limitationen des Fragebogens liegen nach Rector & Cohn (1992) in einer Vernachlässigung von Komorbiditäten, wie beispielsweise Depressionen und Lebensumständen wie z.B. hohes Alter, Einsamkeit. Der Einsatz dieses Fragebogens diene wie auch bei den übrigen Untersuchungen primär zur Überprüfung der Machbarkeit. Um beispielsweise eine 80%ige statistische Power zur Ermittlung eines Unterschiedes von 5 im MLHFQ-Gesamtscore zu erzielen, hätte jede Gruppe aus mindestens 50 Patienten bestehen müssen (Rector & Cohn, 1992).

5.7 Weitere Auswirkungen der unterstützenden Maßnahmen

Die geringe Anzahl der Studienteilnehmer dieser Untersuchung lassen kaum Schlussfolgerungen über signifikante Veränderungen dieser Parameter zu. Viele dienen zur Etablierung des Protokolls der Endpunktstudie.

5.7.1 Blutdruck nach 12 Monaten

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung zeigen eine signifikante Verbesserung der systolischen Blutdruckwerte um 6.6% bei den Patienten mit Apothekenbetreuung und Wochendosierhilfen. Eine Reduktion des systolischen Blutdrucks durch eine regelmäßige Intervention wurde auch in der FAME Studie von Lee et al. (2006) gezeigt. Der Effekt in der vorliegenden Untersuchung könnte sogar noch größer sein, da der Blutdruck nur einmal nach 5 Minuten im Sitzen gemessen wurde. Bei Lee et al. (2006) wurde der Blutdruck 3-mal im Abstand von 2 Minuten gemessen und anschließend nur die Werte 2 und 3 gemittelt. Dadurch wurde die Qualität der Messwerte erhöht. Der Blutdruck wurde nachvollziehbar in Ruhe gemessen, die Auswirkungen eventueller Messfehler reduziert.

Der diastolische Blutdruck veränderte sich, wie bei Lee et al. (2006), nicht signifikant, zeigt aber in der Interventionsgruppe eine deutlichere Abnahme gegenüber dem Wert zu Beginn der Studie als dies in der Kontrollgruppe der Fall war.

Die Verbesserung des systolischen Blutdrucks ist ein entscheidender Hinweis darauf, dass durch die Intervention mittels Wochendosiersystem und Betreuung in der Apotheke die Adhärenz verbessert werden konnte. Es ist auch nachvollziehbar, dass sich die Einflüsse dieser Intervention zuerst beim Blutdruck zeigen. Bei dem Cholesterinsenker Atorvastatin oder dem Thrombozytenaggregationshemmer Aspirin hat das Auslassen einer oder mehrere Dosen kaum einen Effekt auf deren Wirksamkeit (Urquhart, 1996). Vrijens et al. (2008) zeigte, dass die Non-Adhärenz bei Patienten, die einmal täglich Antihypertensiva einnehmen sollten, am häufigsten durch einen frühen Behandlungsabbruch und eine suboptimale tägliche Medikamenteneinnahme gekennzeichnet war. Die Bedeutung der Adhärenz bei Antihypertensiva wird durch den Bericht des ANBP2 hypertension trial bei älteren Patienten verdeutlicht: Das Auftreten eines kardiovaskulären Events oder Tod war signifikant erhöht bei Patienten, die die Frage, ob sie jemals eine Medikamenteneinnahme vergessen haben mit „ja“ im Gegensatz zu den Patienten, die diese Frage mit nein beantwortet hatten (Nelson et al., 2006).

5.7.2 Serum-Lipidprofil nach 12 Monaten

Das Serum-Lipidprofil wies in der Kontrollgruppe signifikante Veränderungen des Gesamtcholesterins und des LDL-Cholesterins nach 12 Monaten auf.

5.7.2.1 Cholesterin

Die Gesamtcholesterinwerte stiegen im Studienverlauf in der Kontrollgruppe signifikant an, die Werte der Interventionsgruppe sanken leicht. Hier lag bereits zu Studienbeginn ein signifikanter Unterschied gegenüber der Kontrollgruppe vor. Die Tendenz zeigt eine positive Beeinflussung der Cholesterinwerte durch diese Adhärenz-steigernde Maßnahme.

5.7.2.2 LDL-Cholesterin

Die Kontrollgruppe verschlechterte sich signifikant gegenüber dem Ausgangswert zu Beginn der Studie. Die Werte der Interventionsgruppe veränderten sich im Laufe der Studie kaum. Im Gegensatz zu Lee et al. (2006) konnte in der Interventionsgruppe keine signifikante Verbesserung des LDL-Cholesterins beobachtet werden, jedoch ist bei größerer Teilnehmerzahl eine Signifikanz zu erwarten.

5.7.2.3 HDL-Cholesterin

Das HDL-Cholesterin zeigte in keiner der beiden Gruppen deutliche Tendenzen hinsichtlich einer Veränderung, wurde jedoch auch, soweit anhand der Dokumentation bekannt, nicht medikamentös beeinflusst.

5.7.3 NT-proBNP

Die Verschlechterung des Mittelwerts des NT-proBNP in beiden Gruppen wurde durch eine hohe Variabilität der Einzelwerte beeinflusst, jedoch änderten sich auch nach dem Ausschluss vermeintlicher Ausreißer die Unterschiede in keiner der beiden Gruppen signifikant. In beiden Gruppen befand sich jeweils ein Patient im Studienverlauf in einem Zustand einer dekompenzierten Herzinsuffizienz und musste aufgrund dessen stationär behandelt werden.

5.7.4 NYHA-Stadium nach 12 Monaten

Die NYHA-Klasse veränderte sich in beiden Gruppen nicht signifikant gegenüber der Einschätzung bei Studienbeginn. In keiner der beiden Gruppen trat demnach eine Verschlechterung der chronischen Herzinsuffizienz im Durchschnitt auf. Da die NYHA-Klasse kein harter Parameter ist, die Einteilung basiert auf dem subjektiven Empfinden des Patienten, wurde dieser Parameter nicht als Einschlusskriterium für die Endpunktstudie festgelegt.

5.7.5 Gehstrecke nach 12 Monaten beim 6-Minuten Gehstest

Die Gehstrecke hat sich in beiden Gruppen vergrößert, was auf den Einfluss der Intervention auf eine Verbesserung durch die Intervention in Frage stellt. Allerdings konnte der 6-Minuten Gehstest nicht komplett standardisiert durchgeführt werden, da zum einen wechselndes Personal innerhalb der teilnehmenden Arztpraxen nicht ausgeschlossen werden konnte und zum anderen der Test in zwei unterschiedlichen Arztpraxen durchgeführt wurde. So bleibt der Test zwar für den einzelnen Teilnehmer vergleichbar, da dieser ja bei jedem Test in etwa gleiche Bedingungen hatte, jedoch ist der Vergleich der Teilnehmer in Merzig und Bergisch Gladbach miteinander nur eingeschränkt möglich. Der 6-Minuten Gehstest ist ein praktischer, einfach anzuwendender Test und eine anerkannte Methode zur Bewertung der funktionellen Bewegungskapazität, weist aber eine hohe Variabilität auf (American Thoracic Society, 2002). In einer Beobachtungsstudie mit 45 älteren Patienten mit Herzinsuffizienz lag die geringste Veränderung der 6-Minuten-Gehstrecke, die mit einer merklichen Veränderung in der Bewertung der Verschlechterung verbunden war, im Durchschnitt bei 43 Metern (O' Keeffe et al., 1998). Die 6-Minuten Gehstrecke deckte bei der Herzinsuffizienz eher eine

Verschlechterung der Symptome als eine Verbesserung auf (American Thoracic Society, 2002).

Für künftige Studien, die den 6-Minuten Gehstest zur objektiven Bewertung der funktionellen Bewegungskapazität verwenden, sollte ein Standardprotokoll vorliegen, das zum einen den exakten Ablauf beschreibt aber auch eventuell notwendige Abweichungen anhand von Dokumentationsbögen nachvollziehbar macht. Dies kann dann ggf. zum Ausschluss der erhobenen Daten des betreffenden Teilnehmers bei der Auswertung des Tests führen, um die Objektivität nicht zu gefährden. Von einem Einsatz des 6-Minuten Gehstests wurde in der auf diese Pilotstudie folgende Endpunktstudie abgesehen, da dieser in den teilnehmenden Hausarztpraxen kaum standardisiert durchzuführen wäre. Gründe hierfür sind unterschiedliche Ausstattungen der Praxen (z.B. Laufband, Maßrad o.ä.) und stark variierende räumliche Gegebenheiten.

5.7.6 Ereignisse im Studienverlauf

Ereignisse wie Krankenhausaufnahmen, Todesfälle und deren Ursachen wurden wie geplant in dieser Pilotstudie dokumentiert, jedoch aufgrund der geringen Teilnehmerzahl nicht als ausreichend aussagekräftig gewertet. Sie dienten zur Etablierung eines Protokolls für die darauf aufgebaute große Endpunktstudie.

5.7.6.1 Gesamtsterblichkeit und kardiovaskuläre Sterblichkeit

Ein Patient ist zu Beginn der Studie aufgrund Herzversagens verstorben. In anderen Studien mit Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz lag die Mortalitätsrate in der Kontrollgruppe bei 15.4% in 26 Monaten (Koehler et. al., 2011), oder bei 18.1% in 21 Monaten (Flather et al., 2005). Nach einem deutschen Register lag die 1-Jahres Sterblichkeit von herzinsuffizienten Patienten bis 2007 bei 4.8%, die 3-Jahres Sterblichkeit bei 10.9% (Winkler & Köhler, 2011). Jedoch können aufgrund der kleinen Teilnehmerzahl dieser Pilotstudie keine Rückschlüsse auf die Gesamtsterblichkeit oder die kardiovaskuläre Sterblichkeit gezogen werden.

5.7.6.2 Krankenhausaufnahmen im Studienverlauf

Hinsichtlich der Zahl der Krankenhausaufnahmen aufgrund kardiovaskulärer Indikation war nach der 12 monatigen Teilnahme kein Gruppenunterschied zu identifizieren. Tendenziell zeigte sich, dass die Zahl der Krankenhausaufnahmen insgesamt pro Jahr in der Kontrollgruppe höher lag, was möglicherweise auf eine Verbesserung der Betreuung der Interventionspatienten außerhalb des Krankenhauses hindeuten kann.

Die Zahl der Krankenhaustage pro Jahr lag in der Kontrollgruppe höher als in der Interventionsgruppe und stützt die Annahme einer möglichen Reduzierung der Krankenhausaufenthalte aufgrund einer verbesserten Adhärenz durch die apothekenbasierte Betreuung und Wochendosierhilfen.

Mit mehr Krankenhausaufnahmen pro Jahr und einer größeren Anzahl von Tagen in der Kontrollgruppe liegt demnach die Zahl der Tage lebend außerhalb des Krankenhauses in der Interventionsgruppe etwas höher, zudem in der Kontrollgruppe ein Patient verstorben ist. Um einen statistisch aussagekräftigen Unterschied darzustellen, reicht die Patientenzahl dieser Pilotstudie, auf der diese explorativen Analysen beruhen, nicht aus. Aussagekräftige Analysen setzen eine umfangreiche Prognose auftretender Events bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz voraus. Anhand einer solchen Prognose wurde die Zahl der voraussichtlich benötigten Patienten der großen Endpunktstudie kalkuliert. Da dies das erste Projekt dieser Art weltweit ist, wird sich erst im Verlauf dieser Studie herausstellen, wie groß die tatsächliche Eventrate ist und ob am Ende ein statistisch signifikanter Unterschied der Krankenhauseinweisungen und der Mortalitätsrate durch die Intervention erzielt wurde.

5.7.7 Drop-Outs

In beiden Gruppen hat kein Patient trotz Ausscheidens seine Einwilligung widerrufen. In der Kontrollgruppe verstarb ein Patient, die zweite Patientin wurde nach einem zerebralen Insult in ein Pflegeheim verlegt. Da sie dort die Medikamente täglich vorbereitetet erhielt, konnte sie von diesem Zeitpunkt an nicht mehr als Kontrollpatientin an der Studie teilnehmen. In der Interventionsgruppe lehnte ein Patient die Intervention von Beginn an ab. Hier stellte sich die Frage, inwieweit dem Patienten beim Aufklärungsgespräch der Ablauf der Studie klar war. Eventuell war er nur bereit, Teilnehmer der Kontrollgruppe sein, ohne weiteren Aufwand. Dies zeigt deutlich, welche Bedeutung dem Aufklärungsgespräch vor Einwilligung in eine Studie beizumessen ist. An dieser Stelle kann die Gefahr von vorzeitigem Ausscheiden von Studienpatienten schon minimiert werden, wenn nur Patienten, die ausdrücklich willens und in der Lage sind, sowohl als Kontrollpatient wie auch als Interventionspatient an einem solchen Projekt teilzunehmen. Der andere Teilnehmer, der in der Interventionsgruppe ausschied, empfand die Apothekenbesuche aufgrund seines sich stetig verschlechternden Gesundheitszustandes als zu anstrengend und brach deshalb die Intervention frühzeitig ab. Seitens der betreuenden Ärztin und Apothekerin wurden ausreichend Versuche unternommen, den Patienten nicht als Studienteilnehmer zu verlieren. Um Phasen einer längeren Erkrankung zu überbrücken, wäre in diesem Fall eine zeitweilige Versorgung des Patienten mit den

Wochenblistern zu Hause zu überlegen gewesen, jedoch obliegt es dem Teilnehmer, wann er seine Teilnahme an einer Studie beendet. Diese Möglichkeit wurde im Studienprotokoll der Endpunktstudie aufgrund dieser Erfahrung berücksichtigt.

5.8 Bewertungen der Intervention seitens der Patienten

5.8.1 Zufriedenheit mit der Betreuung durch die Apotheke

Die Patienten der Interventionsgruppe konnten im Studienverlauf ein Vertrauensverhältnis zum Apotheker aufbauen, das über die Beratung zu einzelnen Medikamenten hinausging. Dies zeigte sich bei der Auswertung der für diese Studie zusammengestellten Fragen bezogen auf die Zufriedenheit mit der Betreuung durch die Apotheke. Sechs der 12 Fragen wurden von den Patienten der Interventionsgruppe am Studienende positiver bewertet als zu Studienbeginn. In der Kontrollgruppe zeigten sich keine Veränderungen bei der Bewertung der einzelnen Fragen. Auch die teilnehmenden Apotheken berichteten übereinstimmend von einem deutlich engeren Vertrauensverhältnis zu den Interventionspatienten nach einem Jahr Betreuung. Es eröffnete sich anhand dieser Maßnahme die Möglichkeit, ein viel komplexeres Bild über die Lebens- und Krankheitssituation und die Bedürfnisse der Patienten, die wöchentlich in die Apotheke kamen, zu gewinnen. Die wichtigsten Rückmeldungen in Bezug auf die Patientenversorgung waren der Wert einer Erstellung eines einheitlichen Medikamentenplanes und die Intensivierung des Apotheker/Patienten Verhältnis. Der als aufwendig erscheinende wöchentliche Gang in die Apotheke wird im Durchschnitt von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz auch ohne Intervention in ähnlicher Häufigkeit absolviert (Versorgungs-Report 2012), lediglich nicht in dieser vorgegeben Regelmäßigkeit.

5.8.2 Zufriedenheit mit der Wochendosierhilfe

Die Fragen im Fragebogen zur Zufriedenheit mit dem Wochendosiersystem wurden insgesamt positiv beantwortet. Die Frage, ob seltener eine Einnahme der Medikamente durch die Unterstützung mittels Wochendosiersystem vergessen wurde, lag als einzige Frage im etwas negativeren Bereich zwischen „weiß nicht“ und „eher nein“. Es ist etwas auffälliger, wenn in der Wochendosette am Mittag noch die Medikation vom Morgen liegt, als wenn im üblichen Blisterstreifen der Medikamentenschachtel am Mittag noch z.B. 12 Tabletten vorhanden sind, es aber abzüglich der Morgenmedikation nur noch 11 hätten sein dürfen. Jedoch ist diese Einschätzung sicher nur sehr schwer von den Patienten selbst zu treffen. Düsing (2006) gibt an, dass die Mehrzahl kleinerer Studien Vergesslichkeit jedoch als wichtigste oder eine der

wichtigsten Einzelursachen bezeichnet. Dies ist jedoch mit Fragebögen zur Selbstauskunft bei Patienten über 70 Jahren nur schwer messbar.

Die überzeugendste positive Rückmeldung zur Verwendung eines Wochendosiersystems seitens der Patienten ist, dass sich 20% der Patienten der Interventionsgruppe für eine Weiterführung der Intervention entschieden. Das spricht einerseits für eine gute Betreuung seitens der Apotheke andererseits aber auch für die Überzeugung der Patienten, dass sie die Wochendosierhilfen als so vorteilhaft empfinden, dass sie bereit sind, den Unkostenbeitrag von fünf Euro pro Wochendosierhilfe selbst zu entrichten.

5.9 Fazit und Ausblick: Geplante Endpunktstudie

Diese Pilotstudie konnte zeigen, dass das interdisziplinäre Studienkonzept anhand des entwickelten Prüfplans praktisch durchführbar ist. Auch die weiteren untersuchten spezifischen Fragen, die sich aus der Machbarkeitsstudie ergaben, legten lediglich kleine Verbesserungen nahe. Die beobachteten Veränderungen anhand der zuvor festgelegten Parameter sind jedoch durch die geringe Patientenzahl limitiert. Um das Hauptziel des zu Grunde liegenden Studienkonzeptes zu erreichen, nämlich durch eine verbesserte Adhärenz den Therapieerfolg der medikamentösen Therapie zu verbessern, ergibt sich die Notwendigkeit einer Studie mit erheblich größerer, randomisierter Studienpopulation. Trotz der eindeutigen Daten zur Bedeutung der Einnahmetreue für Morbidität und Mortalität sowie der belegten Wirksamkeit von Interventionen zur Verbesserung der Einnahmetreue existiert bislang in der Literatur keine einzige prospektive, randomisierte wissenschaftliche Untersuchung, die belegen würde, dass durch die Verbesserung der Einnahmetreue klinische Endpunkte verbessert werden können. Demnach ist die Verbesserung des Gesundheitszustandes im Rahmen der evidenzbasierten Medizin mittels harter klinischer Endpunkte wie Krankenaufnahmen und Todesfällen zu belegen.

Basierend auf den Erfahrungen der Pilotstudie konnte die im Oktober 2012 gestartete Endpunktstudie PHARM-CHF (NCT01692119) geplant werden. Bei der Erstellung des Prüfplanes für diese Endpunktstudie waren die gesammelten Erfahrungen der Pilotstudie von großer Bedeutung.

6. LITERATURVERZEICHNIS

Aaronson NK, Acquadro C, Alonso J, Apolone G, Bucquet D, Bullinger M, Bungay K, Fukuhara S, Gandek B, Keller S, et al. (1992) International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project. *Quality of Life Research* 1: 349-351

Ahmed A, Rich MW, Fleg JL, Zile MR, Young JB, Kitzman DW, Love TE, Aronow WS, Adams KF, Gheorghiade M (2006) Effects of Digoxin on Morbidity and Mortality in Diastolic Heart Failure: The Ancillary Digitalis Investigation Group Trial. *Circulation* 114: 397-403.

Aliotta SL, Vlasnik JJ, DeLor B (2004) Enhancing Adherence to Long-Term Medical Therapy: A New Approach to Assessing and Treating Patients. *Advances in Therapy* 21: 214-231

Ambardekar AV, Fonarow GC, Hernandez AF, Pan W, Yancy CW, Krantz MJ (2009) Get With the Guidelines Steering Committee and Hospitals. Characteristics and in-hospital outcomes for nonadherent patients with heart failure: findings from Get With The Guidelines-Heart Failure (GWTG-HF). *American Heart Journal* 158: 644-652

American Thoracic Society (2002) ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 166: 111-117

Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messerli FH (2007) Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *American Journal of Medicine* 120: 713-719

Baroletti S, Dell'Orfano H (2010) Medication adherence in cardiovascular disease. *Circulation* 121: 1455-1458

Bennett SJ, Huster GA, Baker SL, Milgrom LB, Kirchgassner A, Birt J, Pressler ML (1998) Characterization of the precipitants of hospitalization for heart failure decompensation. *American Journal of Critical Care* 7: 168-174

Bennet SJ, Oldridge NB, Eckert GJ, Embree JL, Browning S, Hou N, Deer M, Murray MD (2002) Discriminant properties of commonly used quality of life measures in heart failure. *Quality of Life Research* 11: 349-359

Bernsten C, Björkman I, Caramona M, Crealey G, Frøkjær B, Grundberger E, Gustafsson T, Henman M, Herborg H, Hughes C, McElnay J, Magner M, van Mil F, Schaeffer M, Silva S, Søndergaard B, Sturgess I, Tromp D, Vivero L, Winterstein A, Pharmaceutical care of the Elderly in Europe Research (PEER) Group (2001) Improving the well-being of elderly patients via community pharmacy-based provision of pharmaceutical care: a multicentre study in seven European countries. *Drugs Aging* 18: 63-77

Bouvy ML, Heerdink ER, Urquhart J, Grobbee DE, Hoes AW, Leufkens HG (2003) Effect of a pharmacist-led intervention on diuretic compliance in heart failure patients: a randomized controlled trial. *Journal of Cardiac Failure* 9: 404-411

Bullinger, M (1994) German translation and psychometric testing of the SF-36 - preliminary results from the IQOLA project. In: *Social Science and Medicine* 5.

Bullinger M, Kirchberger I (1998) SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand. Hogrefe – Verlag GmbH und Co.KG Göttingen

Bullinger M (2000) Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit dem SF-36 Health Survey . *Bundesgesundheitsblatt- Gesundheitsforschung- Gesundheitsschutz*. 43: 190-197

Chewning B (2006) The healthy adherer and the placebo effect. *British Medical Journal* 333: 18-19

Claxton AJ, Cramer J, Pierce C (2001) A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clinical Therapeutics* 23: 1296-1310

Dormuth CR, Patrick AR, Shrank WH, Wright JM, Glynn RJ, Sutherland J, Brookhart MA (2009) Statin adherence and risk of accidents: a cautionary tale. *Circulation* 119: 2051-2057

Dunlay SM, Redfield MM, Weston SA, Therneau TM, Hall Long K, Shah ND, Roger VL (2009) Hospitalizations after heart failure diagnosis a community perspective. *Journal of the American College of Cardiology* 54: 1695-1702

Düsing R (2001) Adverse events, compliance, and changes in therapy. *Current Hypertension Reports* 3: 488-492

Düsing R (2006) Adherence to medical treatment. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 131: H28-30

Düsing R, Handrock R, Klebs S, Tousset E, Vrijens B (2009) Impact of supportive measures on drug adherence in patients with essential hypertension treated with valsartan: the randomized, open-label, parallel group study VALIDATE. *Journal of Hypertension* 27: 894-901

Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, Cohen-Solal A, Dumitrascu D, Ferrari R, Lechat P, Soler-Soler J, Tavazzi L, Spinarova L, Toman J, Bohm M, Anker SD, Thompson SG, Poole-Wilson PA (2005) Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *European Journal of Heart Failure* 26: 215-225

Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, Stough WG, Gheorghiade M, Greenberg BH, O'Connor CM, Pieper K, Sun JL, Yancy CW, Young JB (2008) Factors identified as precipitating hospital admissions for heart failure and clinical outcomes: findings from OPTIMIZE-HF. *Archives of Internal Medicine* 168: 847-854

Gaziano TA, Opie LH, Weinstein MC (2006) Cardiovascular disease prevention with a multidrug regimen in the developing world: a cost-effectiveness analysis. *Lancet* 368: 679-686

Gehi AK, Ali S, Na B, Whooley MA (2007) Self-reported medication adherence and cardiovascular events in patients with stable coronary heart disease: the heart and soul study. *Archives of Internal Medicine* 167: 1798-1803

Ghali JK, Kadakia S, Cooper R, Ferlinz J (1988) Precipitating factors leading to decompensation of heart failure. Traits among urban blacks. *Archives of Internal Medicine* 148: 2013-2016

Gorkin L, Norvell NK, Rosen RC, Charles E, Shumaker SA, McIntyre KM, Capone RJ, Kostis J, Niaura R, Woods P, et al (1993) Assessment of quality of life as observed from the baseline data of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trial quality-of-life substudy. American Journal of Cardiology 71: 1069-1073

Granger BB, Swedberg K, Ekman I, Granger CB, Olofsson B, McMurray JJ, Yusuf S, Michelson EL, Pfeffer MA; CHARM investigators (2005) Adherence to candesartan and placebo and outcomes in chronic heart failure in the CHARM programme: double-blind, randomised, controlled clinical trial. Lancet 366: 2005-2011

Günster C, Klose J, Schmacke N. (2012) Versorgungs-Report 2012: Schwerpunkt: Gesundheit im Alter. Schattauer: p 373

Gunzelmann T, Albani C, Beutel M, Brähler E (2006) Die subjektive Gesundheit älterer Menschen im Spiegel des SF-36. Normwerte aus einer bevölkerungsrepräsentativen Erhebung. Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie 39: 109-119

Haynes RB, Ackloo E, Sahota N, McDonald HP, Yao X (2008) Interventions for enhancing medication adherence. Cochrane Database of Systematic Reviews. CD000011

Hense HW, Koesters E, Wellmann J, Meisinger C, Völzke H, Keil U (2008) Evaluation of a recalibrated Systematic Coronary Risk Evaluation cardiovascular risk chart: results from Systematic Coronary Risk Evaluation Germany. European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation 15: 409-415

Ho KKL, Anderson KM, Kannel WB; Grossman W; and Levy D (1993) Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. Circulation 88: 107-115.

Ho PM, Bryson CL, Rumsfeld JS (2009) Medication adherence: its importance in cardiovascular outcomes. Circulation 119: 3028-3035

Holland R, Brooksby I, Lenaghan E, Ashton K, Hay L, Smith R, Shepstone L, Lipp A, Daly C, Howe A, Hall R, Harvey I (2007) Effectiveness of visits from community pharmacists for patients with heart failure: HeartMed randomised controlled trial. British Medical Journal 334: 1098

Hoppe UC (2003) Pharmacotherapy of chronic heart failure. Zeitschrift für ärztliche Fortbildung und Qualitätssicherung 97: 113-119

Hoppe UC, Böhm M, Dietz R, Hanrath P, Kroemer HK, Osterspey A, Schmaltz AA, Erdmann E; Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie-Herz- und Kreislaufforschung e.V. (2005) Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. Zeitschrift für Kardiologie 94: 488-509

Hughes D, Cowell W, Koncz T, Cramer J (2007) Methods for Integrating Medication Compliance and Persistence in Pharmacoeconomic Evaluations. Value in Health 10: 498-509

Julius RJ, Novitsky Jr MA, Dubin WR (2009) Medication adherence: a review of the literature and implications for clinical practice. Journal of Psychiatric Practice 15: 34-44

ICH Topic E 6 (R1) Guideline for Good Clinical Practice (2002) Note for Guidance on Good Clinical Practice (CPMP/ICH/135/95). EMEA

Kompetenznetz Herzinsuffizienz (2008) Fact Sheet Herzinsuffizienz. <http://www.knhi.zks.uni-leipzig.de/Kompetenznetz/Infomaterial/FactSheetHI2008.pdf>

Konermann M (2003) Neue Behandlungsstrategien bei Herzinsuffizienz. Notfallmedizin 29: 453-461

Koshman SL, Charrois TL, Simpson SH, McAlister FA, Tsuyuki RT (2008) Pharmacist Care of Patients With Heart Failure A Systematic Review of Randomized Trials. Archives of Internal Medicine 168: 687-694

Koehler F, Winkler S, Schieber M, Sechtem U, Stangl K, Böhm M, Boll H, Baumann G, Honold M, Koehler K, Gelbrich G, Kirwan BA, Anker SD, on behalf of the TIM-HF Investigators (2011) The impact of remote telemedical management on mortality and hospitalizations in ambulatory patients with chronic heart failure: TIM-HF study. *Circulation* 123: 1873-1880

Kramer M (1980) The rising pandemic of mental disorders and associated chronic diseases and disabilities. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 62: 382

Laufs U (2011) Medication adherence in patients with chronic diseases: significance and new approaches. *Nervenarzt*: 153-158

Laufs U, Rettig-Ewen V, Böhm M (2011) Strategies to improve drug adherence. *European Heart Journal* 32: 264-268

Lee JK, Grace KA, Taylor AJ (2006) Effect of a pharmacy care program on medication adherence and persistence, blood pressure, and low-density lipoprotein cholesterol: a randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association* 296: 2563-2571

Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, Benjamin EJ, Kupka MJ, Ho KK, Murabito JM, Vasan RS (2002) Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *New England Journal of Medicine* 347: 1397–402

Lip GYH, Gibbs CR, Beevers DG (2000) ABC of heart failure aetiology. *British Medical Journal* 320: 104-107

McMurray JJ, Stewart S. (2000) Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure. *Heart* 83: 596-602

Morisky D E, Green LW, Levine DM (1986) Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Medical Care* 24: 67-74

Myers J, Gullestad L, Vagelos R, Do D, Bellin D, Ross H, Fowler MB (1998) Clinical, hemodynamic, and cardiopulmonary exercise test determinants of survival in patients referred for evaluation of heart failure. *Annals of Internal Medicine* 129: 286-293

Najman JM, Levine S (1981) Evaluating the impact of medical care and technologies on the quality of life: a review and critique. *Social Science & Medicine part F* 15: 107-115

Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz (2012) Langfassung Version 1.5 basierend auf der Fassung von Dezember 2009. AWMF-Register: nvl/006
[<http://www.herzinsuffizienz.versorgungsleitlinien.de>]

Nelson MR, Reid CM, Ryan P, Willson K, Yelland L (2006) Self-reported adherence with medication and cardiovascular disease outcomes in the Second Australian National Blood Pressure Study (ANBP2). *Medical Journal of Australia* 185: 487

Noll, HH & Weick S (2008) Lebenssituation von Älteren. In Bundeszentrale für politische Bildung (Hrsg.), Datenreport 2008 – Ein Spezialbericht für die Bundesrepublik Deutschland (S. 193-199). [Elektronische Version]

Obias-Manno D, Friedmann E, Brooks M, Thomas SA, Haakenson C, Morris M, Wimbush F, Somelofski C, Goldner F, The CAST Investigators (1996) Adherence and arrhythmic mortality in the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) *Annals of Epidemiology* 6: 93-101

Ogedegbe G, Chaplin W, Schoenthaler A, Statman D, Berger D, Richardson T, Phillips E, Spencer J, Allegrante JP (2008) A practice-based trial of motivational interviewing and adherence in hypertensive African Americans. *American Journal of Hypertension* 21: 1137-1143

O'Keeffe ST, Lye M, Donnellan C, Carmichael DN (1998) Reproducibility and responsiveness of quality of life assessment and six minute walk test in elderly heart failure patients. *Heart* 80: 377-382

Olshansky SJ, Ault AB (1986) The fourth stage of the epidemiologic transition: the age of delayed degenerative diseases. *Milbank Quarterly* 64: 355-391

Olshansky SJ, Rudberg MA, Carnes BA, Cassel C, Brody J (1991) Trading Off Longer Life for Worsening Health: The Expansion of Morbidity Hypothesis. *Journal of Aging and Health* 3: 194-216

Osterberg L, Blaschke T (2005) Adherence to medication. *New England Journal of Medicine* 353: 487-497

Packer M, Gheorghiade M, Young JB, Costantini PJ, Adams KF, Cody RJ, Smith LK, Van Voorhees L, Gourley LA, Jolly MK for the RADIANCE Study (1993) Withdrawal of Digoxin from Patients with Chronic Heart Failure Treated with Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitors. *New England Journal of Medicine* 329: 1-7

Paes AH, Bakker A, Soe-Agnie CJ (1997) Impact of dosage frequency on patient compliance. *Diabetes Care* 20: 1512-1517

Pinquart M (2001) Correlates of subjective health in older adults: a meta-analysis. *Psychology and Aging* 16: 414-426

Quittan M, Sturm B, Wiesinger GF, Pacher R, Fialka-Moser V (1999) Quality of life in patients with chronic heart failure: a randomised controlled trial of changes induced by a regular exercise program. *Scandinavian Journal of Rehabilitation Medicine* 31: 223-228

Quittan M, Wiesinger GF, Crevenna R, Nuhr MJ, Posch M, Hülsmann M, Müller D, Pacher P, Fialka-Moser V (2001) Cross-cultural adaptation of the minnesota living with heart failure questionnaire for german-speaking patients. *Journal of Rehabilitation Medicine* 33: 182-186

Rector TS, Kubo SH, Cohn JN (1987) Patients' self-assessment of their congestive heart failure: content, reliability and validity of a new measure - The Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire. *Heart Failure* 3:198-209

Rector TS, Cohn JN (1992) Assessment of patient outcome with the Minnesota Living with Heart Failure questionnaire: reliability and validity during a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pimobendan. Pimobendan Multicenter Research Group. *American Heart Journal* 124: 1017-1025

Reddy KS (2007) The preventive polypill--much promise, insufficient evidence. New England Journal of Medicine 356: 212

Rickenbacher P (2001) Herzinsuffizienz: Diagnostik. Swiss medical forum 1/2: 10-14

Rose M, Fliege H, Hildebrandt M, Körber J, Arck P, Dignass A, Klapp B (2000) Validation of the new German translation version of the "Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire" (SIBDQ) Zeitschrift für Gastroenterologie 38:277-286

Schwabe U, Paffrath D (2011): Arzneiverordnungs-Report: Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare; Springer-Verlag 2011, XIV, 1121S. 81 Abb.. ISBN 978-3-642-21992-4

Schwabe U, Paffrath D (2012): Arzneiverordnungs-Report: Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare; Springer-Verlag 2012; 167ff, 943, 961; ISBN 978-3-642-29242-2

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (2007) Management of chronic heart failure. A national clinical guideline. No. 95

Simpson SH, Eurich DT, Majumdar SR, Padwal RS, Tsuyuki RT, Varney J, Johnson JA (2006) A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. British Medical Journal 333: 15

Sokol MC, McGuigan KA, Verbrugge RR, Epstein RS (2005) Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. Medical Care 43: 521-530

Søndergaard BGJ, Sørensen J, Holme Hansen E (2006) Dose dispensed medicine and associated medicine and health care costs. DFU, November

Statistisches Bundesamt (2011) 2010: Herz-/Kreislaufkrankungen verursachten rund 41% aller Todesfälle. Pressemitteilung Nr. 354 vom 23.09.2011.

https://www.destatis.de/DE/PresseService/Presse/Pressemitteilungen/2011/09/PD11_354_232.html

Statistisches Bundesamt (2011) Diagnosedaten der Krankenhäuser ab 2000. Gesundheitsberichterstattung des Bundes: <http://www.gbe-bund.de/>

Statistisches Bundesamt (2012) Gesundheit im Alter. Statistisches Bundesamt, Wiesbaden :1-4. Publikation online unter www.destatis.de/publikationen

Tarlov AR (1983) Shattuck lecture--the increasing supply of physicians, the changing structure of the health-services system, and the future practice of medicine. Journal of the Mississippi State Medical Association 24: 229-240

Theisel S, Schielein T, Spießl H (2010) Der ideale Arzt aus Sicht psychiatrischer Patienten. Psychiatrische Praxis 37: 279-284

The Digitalis Investigation Group (2007) The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. New England Journal of Medicine 336: 525-533

Urbaniak GC, Plous S (2011) Research Randomizer Version 3.0. Computer Software. Retrieved on April 22, 2011, from <http://www.randomizer.org/>

Urquhart J (1996) Patient non-compliance with drug regimens: measurement, clinical correlates, economic impact. European Heart Journal 17: 8-15

Vrijens B, Vincze G, Kristanto P, Urquhart J, Burnier M (2008) Adherence to prescribed antihypertensive drug treatments: longitudinal study of electronically compiled dosing histories. British Medical Journal 336: 1114-1117

Ware JE, Gandek B, and the IQOLA Project Group (1994) The SF-36 health survey: Development and use in mental health research and the IQOLA project. International Journal of Mental Health 23: 49-73

Winkler S, Koehler F (2011) Telemedizinische Betreuung bei chronischer Herzinsuffizienz – Möglichkeiten und Probleme. Wiener Medizinische Wochenschrift 161: 347-352

WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects (1964). <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html> (Aktuelle Version)

World Health Organization (2003) Adherence to long-term therapies. Evidence for action. <http://whqlibdoc.who.int/publications/2003/9241545992.pdf>, 2003

Wu JY, Leung WY, Chang S, Lee B, Zee B, Tong PC, Chan JC (2006) Effectiveness of telephone counselling by a pharmacist in reducing mortality in patients receiving polypharmacy: randomised controlled trial. *British Medical Journal* 333: 522-525

Yusuf S, Pais P, Afzal R, Xavier D, Teo K, Eikelboom J, Sigamani A, Mohan V, Gupta R, Thomas N, Indian Polycap Study (TIPS) (2009) Effects of a polypill (Polycap) on risk factors in middle-aged individuals without cardiovascular disease (TIPS): a phase II, double-blind, randomised trial. *Lancet* 373: 1341-1351

Zaliaduonyte-Peksiene D, Mikuckaite L, Kavoliūniene A (2006) The main aspects of symptomatic therapy of chronic heart failure. *Medicina* 42: 949-955

7. DANKSAGUNG

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Ulrich Laufs für die freundliche Überlassung des Themas und für seine motivierende und intensive Betreuung. Er hatte in jeder Phase der Arbeit stets ein offenes Ohr für Fragen und Probleme. Meinen herzlichsten Dank!

Ein weiterer Dank gilt Herrn Dr. med. Volker Rettig-Ewen und Herrn Bernd Müller, die als hervorragend kooperierendes Praxis-Apotheken Team die meisten Patienten dieser Studie betreuten, und die mich stets offen, freundlich und hilfsbereit empfingen, wenn ich zum Monitorieren vorbeischaute. Herzlichen Dank für Ihren und den Einsatz Ihrer Mitarbeiterinnen!

Herzlich bedanken möchte ich mich auch bei Frau Dr. Petra Schnabel und Frau Sabine Zerfaß die ebenfalls als hervorragend kooperierendes Team die Patienten in Bergisch Gladbach betreuten.

Lieben Dank an Frau Dr. Denise Lenski für Ihre Ratschläge und Unterstützung bei statistischen Methoden.

Bei der Apothekerkammer Nordrhein möchte ich mich für die finanzielle Unterstützung bedanken, die die Realisierung des Projektes erst möglich gemacht hat.

Meiner Familie, meinen Freunden und meinem zukünftigen Mann danke ich für Ihre Geduld sich alles über dieses Thema immer wieder anzuhören und für Ihre stetige Motivation an etwas zäheren Tagen.

8. LEBENSLAUF

Name:	Angelika Knoll	Geburtsdatum:	12.09.1977
Geburtsort:	Hannover	Familienstand:	Ledig

Ausbildung

Oktober 2001 –April 2008	Studium der Biologie (Dipl.) an der Technischen Universität Darmstadt. Diplom: April 2008
Oktober 1997 - September 2000	Krankenpflegeausbildung im Sankt Gertrauden Krankenhaus Berlin. Examen: September 2000
Juli 1997	Abitur am Quenstedt - Gymnasium Mössingen.

Berufserfahrung

April 2009 – heute	Wissenschaftliche Mitarbeiterin im Bereich klinische Studien der Klinik für Innere Medizin III des Universitätsklinikums des Saarlandes.
Juli 2008 – April 2009	Assistentin im Bereich Regulatory Affairs bei Sanofi-Aventis Deutschland GmbH und Otsuka Pharma GmbH, Frankfurt. Angestellt bei der TYRELL Personalservice GmbH in Arbeitnehmerüberlassung.
Oktober 2000 – September 2001	Krankenschwester in der HNO-Abteilung des Sankt Gertrauden Krankenhauses in Berlin.

Erfahrungen und Fortbildungen im Bereich klinischer Studien

November 2009	GCP-Training und Fortbildung von Studienkoordinatoren und Study Nurses für von der Industrie gesponserte klinische Prüfungen mit Arzneimitteln
Mai 2012	MPG Training
Eigene Studien der UdS:	Homburg Cream & Sugar Study, PUFA, PCP-CHF, PHARM-CHF, Homburg Heart Rate
Industriegesponserte Studien:	Dal-Outcomes I, MOOD-HF, Simplicity-HF, Ontarget, Efficacy, Tracer, Dapa-19, SOLID-TIMI 52, Alecardio, LPL-Chip, Signify, dal-Outcomes II, Paradigm-HF, PPCM, CL3-16257-097, Aleprevent, Laplace 2
EU-Projekte:	NESCAV, EUSTROKE

Publikationen

Knoll, A., Köhler, J., Glaw, F., Teschke, M & Vences, M. (2007): Larval morphology in four species of Madagascan frogs of the subgenus *Brygoomantis* (Mantellidae: *Mantidactylus*). *Zootaxa* **1616**: 49-59

Knoll, A., Glaw, F., Köhler, J. (2009): *PSEUDOXYRHOPUS AMBRENSIS* (NCN). DIET Herpetological review.

Fikenzer K, Engelen L, Meysen T, Botermann L, Krüger K, **Knoll A**, Griesse N, Laufs U, Schulz M (2013) Einnahmetreue-Herausforderung und Chance bei der medikamentösen Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. *Kammer im Gespräch* 01: 10-11

Laufs U, Griesse-Mammen N, **Knoll A**, Anker SD, Köhler F, Rettig-Ewen V, Böhm M and Schulz M (2013) The PHARM-CHF study, a pharmacy-based interdisciplinary program for patients with chronic heart failure - a randomized controlled trial: results of the pilot study and study design. *European Journal of Heart Failure*. In prep.

9. ANHANG

9.1 CRF: Arztvisite

PCP-CHF Studie	
Visite 1 (Monat 0)	
Datum: _____ Randomisierungsnummer: _____	
RR: _____ mmHg	Puls: _____ /min
Größe: _____ m	Gewicht: _____ kg
NYHA Klasse: I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> III <input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/>	
<u>Patientengespräch</u>	
Wie geht es Ihnen heute?	
Ausgezeichnet <input type="checkbox"/> Sehr gut <input type="checkbox"/> Gut <input type="checkbox"/> Weniger gut <input type="checkbox"/> Schlecht <input type="checkbox"/> Sehr schlecht <input type="checkbox"/>	
Blutentnahme am _____	
Cholesterin: _____	HDL-Cholesterin: _____
Triglyceride: _____	LDL-Cholesterin: _____
NT-pro-BNP: _____	
Fragebogen zur Lebensqualität bei Herzinsuffizienz: Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>	
SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand: Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>	
Fragebogen zur Zufriedenheit mit der Apotheke: Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>	
6 min Gehtest:	
RR vor Test:	RR nach Test:
Pulsfrequenz vor Test:	Pulsfrequenz nach Test:
Anzahl der Runden:	Meter
Besonderheiten:	
<u>Memo:</u>	
Vollständige Medikamenten-Liste für Apotheke	
Ggf. Rezepte	

9.2 CRF: Apothekenbesuch

PCP-CHF Studie

Apothekenbesuch

Datum: _____ Randomisierungsnummer: _____

Studienwoche Nr: _____

RR (nach 5 min im Sitzen): _____ mmHg Puls: _____ /min

Gewicht (mit Kleidern, ohne Jacke/Mantel): _____ kg

Patientengespräch

Wie geht es Ihnen heute?

Ausgezeichnet ☐ Sehr gut ☐ Gut ☐ Weniger gut ☐ Schlecht ☐ Sehr schlecht ☐

Haben Sie die Medikamente eingenommen und gut vertragen? Ja ☐ Nein ☐

Wenn ‚nein‘ bitte erläutern (ggf. Arztbesuch anraten):

Hinweis:

Das Aufsuchen eines Arztes anraten bei:

- einer Gewichtszunahme von über 1 kg/Nacht, von über 2 kg/3 Tage, oder von über 2,5 kg/Woche,
- einer Herzfrequenz von über 90/min,
- einer Veränderung des systolischen Blutdrucks von über 20 mmHg,
- einer Änderung der Leistungsfähigkeit oder der Beschwerden.

Ausgabe des Wochenblisters: Ja ☐ Nein ☐

9.3. Fragebögen

9.3.1 Morisky Fragebogen zur Einnahmetreue

Fragebogen zur Medikamenteneinnahme	
Datum:	_____
Screening Nummer:	_____
 Vergessen Sie manchmal, Ihre Medikamente zu nehmen? ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>	
Sind Sie manchmal sorglos beim Einnehmen der Medikamente ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>	
Wenn Sie sich besser fühlen, nehmen Sie dann manchmal keine Medikamente? ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>	
Wenn Sie sich manchmal nach der Einnahme der Medikamente schlechter fühlen, hören Sie dann damit auf? ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>	

9.3.2 ShortForm-36 Fragebogen

(1) SF36 - Fragebogen zum Gesundheitszustand

Randomisierungsnummer

Datum

*In diesem Fragebogen geht es um Ihre Beurteilung Ihres Gesundheitszustandes. Der Bogen ermöglicht es, im Zeitverlauf nachzuvollziehen, wie Sie sich fühlen und wie Sie im Alltag zurechtkommen.
Bitte beantworten Sie jede der folgenden Fragen, indem Sie bei den Antwortmöglichkeiten die Zahl ankreuzen, die am besten auf Sie zutrifft.*

**1. Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand im Allgemeinen beschreiben?
(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)**

Ausgezeichnet	1
Sehr gut	2
Gut	3
Weniger gut	4
Schlecht	5

2. Im Vergleich zum vergangenen Jahr, wie würden Sie Ihren derzeitigen Gesundheitszustand beschreiben? (Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

Derzeit viel besser als vor einem Jahr	1
Derzeit etwas besser als vor einem Jahr	2
Etwa so wie vor einem Jahr	3
Derzeit etwas schlechter als vor einem Jahr	4
Derzeit viel schlechter als vor einem Jahr	5

3. Im folgendem sind einige Tätigkeiten beschrieben, die Sie vielleicht an einem normalen Tag ausüben. Sind Sie durch Ihren derzeitigen Gesundheitszustand bei diesen Tätigkeiten eingeschränkt? Wenn ja, wie stark? (Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an)

Tätigkeit	Ja, stark eingeschränkt	Ja, etwas eingeschränkt	Nein, überhaupt nicht eingeschränkt
a) Anstrengende Tätigkeiten, z.B. schnell laufen, schwere Gegenstände heben, anstrengenden Sport treiben	1	2	3
b) Mittelschwere Tätigkeiten, z.B. einen Tisch verschieben, staubsaugen, kegeln, Golf spielen	1	2	3
c) Einkaufstaschen heben oder tragen	1	2	3
d) Mehrere Treppenabsätze steigen	1	2	3
e) Einen Treppenabsatz steigen	1	2	3
f) Sich beugen, knien, bücken	1	2	3
g) Mehr als 1 Kilometer zu Fuß gehen	1	2	3
h) Mehrere Straßenkreuzungen weit zu Fuß gehen	1	2	3
i) Eine Straßenkreuzung weit zu Fuß gehen	1	2	3
j) Sich baden oder anziehen	1	2	3

4. Hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund Ihrer körperlichen Gesundheit irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause? (Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an)

Schwierigkeiten	Ja	Nein
a) Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein	1	2
b) Ich habe weniger geschafft, als ich wollte	1	2
c) Ich konnte nicht so sorgfältig wie üblich arbeiten	1	2
d) Ich hatte Schwierigkeiten bei der Ausführung (z.B. ich musste mich besonders anstrengen)	1	2

5. Hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund seelischer Probleme irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause (z.B. weil Sie sich niedergeschlagen oder ängstlich fühlen)? (Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an)

Schwierigkeiten	Ja	Nein
a) Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein	1	2
b) Ich habe weniger geschafft, als ich wollte	1	2
c) Ich konnte nicht so sorgfältig wie üblich arbeiten	1	2

6. Wie sehr haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme in den vergangenen 4 Wochen Ihre normalen Kontakte zu Familienangehörigen, Freunden, Nachbarn oder zum Bekanntenkreis beeinträchtigt? (Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

Überhaupt nicht	1
Etwas	2
Mäßig	3
Ziemlich	4
Sehr	5

7. Wie stark waren Ihre Schmerzen in den vergangenen 4 Wochen? (Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

Ich hatte keine Schmerzen	1
Sehr leicht	2
Leicht	3
Mäßig	4
Stark	5
Sehr stark	6

8. Inwieweit haben die Schmerzen Sie in den vergangenen 4 Wochen bei der Ausübung Ihrer Alltagstätigkeit zu Hause und im Beruf behindert? (Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

Überhaupt nicht	1
Etwas	2
Mäßig	3
Ziemlich	4
Sehr	5

9. In diesen Fragen geht es darum, wie Sie sich fühlen und wie es Ihnen in den vergangenen 4 Wochen gegangen ist. (Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile die Zahl an, die Ihrem Befinden am ehesten entspricht).

Befinden	Immer	Meistens	Ziemlich oft	Manchmal	Selten	Nie
a. ...voller Schwung?	1	2	3	4	5	6
b. ... sehr nervös?	1	2	3	4	5	6
c. ... so niedergeschlagen, dass Sie nichts aufheitern konnte?	1	2	3	4	5	6
d. ... ruhig und gelassen?	1	2	3	4	5	6
e. ... voller Energie?	1	2	3	4	5	6
f. ... entmutigt und traurig?	1	2	3	4	5	6
g. ... erschöpft?	1	2	3	4	5	6
h. ... glücklich?	1	2	3	4	5	6
i. ... müde?	1	2	3	4	5	6

10. Wie häufig haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme in den vergangenen 4 Wochen Ihre Kontakte zu anderen Menschen (Besuche bei Freunden, Verwandte usw.) beeinträchtigt? (Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

Immer	1
Meistens	2
Manchmal	3
Selten	4
Nie	5

11. Inwieweit trifft jede der folgenden Aussagen auf Sie zu? (Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an)

Aussagen	Trifft ganz zu	Trifft weitgehend zu	Weiß nicht	Trifft weitgehend nicht zu	Trifft überhaupt nicht zu
a. Ich scheine etwas leichter als andere krank zu werden	1	2	3	4	5
b. Ich bin genauso gesund wie alle anderen, die ich kenne	1	2	3	4	5
c. Ich erwarte, dass meine Gesundheit nachlässt	1	2	3	4	5
d. Ich erfreue mich ausgezeichneter Gesundheit	1	2	3	4	5

9.3.3 Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire

FRAGEBOGEN: LEBEN MIT HERZMUSKELSCWÄCHE

Die nachfolgenden Fragen beziehen sich darauf, inwieweit Ihre Herzprobleme Ihr Leben im Laufe des letzten Monats beeinträchtigt haben. Die unten aufgelisteten Punkte beschreiben verschiedene Arten von Beeinträchtigungen. Wenn Sie sicher sind, dass ein Punkt nicht auf Sie zutrifft oder nicht mit Ihren Herzproblemen in Verbindung steht, dann kreisen Sie bitte 0 (Nein) ein und gehen zum nächsten Punkt weiter. Wenn ein Punkt auf Sie zutrifft, dann kreisen Sie bitte jene Zahl ein, die der Ihrerseits empfundenen Beeinträchtigung entspricht.

	Nein	Kaum				Sehr
1.Hat Ihre Herzerkrankung Sie im letzten Monat davon abgehalten, so zu leben wie Sie wollten, durch Schwellungen z.B. an den Beinen oder Knöcheln?	0	1	2	3	4	5
2.Hat Ihre Herzerkrankung Sie im letzten Monat davon abgehalten, so zu leben wie Sie wollten, indem sie Sie zwang, während des Tages sich sitzend oder liegend auszurasten?	0	1	2	3	4	5
3.Hat Ihre Herzerkrankung Sie im letzten Monat davon abgehalten, so zu leben wie Sie wollten, indem Sie Ihnen das Herumgehen und Stiegensteigen erschwerte?	0	1	2	3	4	5
4.Hat Ihre Herzerkrankung Sie im letzten Monat davon abgehalten, so zu leben wie Sie wollten, indem sie Ihnen die Haus- oder Gartenarbeit erschwerte?	0	1	2	3	4	5
5.Hat Ihre Herzerkrankung Sie im letzten Monat davon abgehalten, so zu leben wie Sie wollten, indem es Ihnen erschwerte, das Haus zu verlassen?	0	1	2	3	4	5
6.Hat Ihre Herzerkrankung Sie im letzten Monat davon abgehalten, so zu leben wie Sie wollten, indem sie Ihren geruhlosen Schlaf beeinträchtigte?	0	1	2	3	4	5
7.Hat Ihre Herzerkrankung Sie im letzten Monat davon abgehalten, so zu leben wie Sie wollten, indem sie Ihre Beziehungen oder Unternehmungen mit Freunden und Familie beeinträchtigte?	0	1	2	3	4	5
8.Hat Ihre Herzerkrankung Sie im letzten Monat davon abgehalten, so zu leben wie Sie wollten, indem sie es Ihnen erschwerte, Ihren Lebensunterhalt zu verdienen?	0	1	2	3	4	5
9.Hat Ihre Herzerkrankung Sie im letzten Monat davon abgehalten, so zu leben wie Sie wollten, indem sie die Ausübung von Freizeitaktivitäten, Sport oder Hobbys erschwerte?	0	1	2	3	4	5
10.Hat Ihre Herzerkrankung Sie im letzten Monat davon abgehalten, so zu leben wie Sie wollten, indem sie Sie Ihr Sexualleben beeinträchtigte?	0	1	2	3	4	5

©Quittan M et al. J Rehab Med 2001;33:182-86 Seite1

11.Hat Ihre Herzerkrankung Sie im letzten Monat davon abgehalten, so zu leben wie Sie wollten, indem Sie weniger von Ihren Lieblings Speisen essen konnten?	0	1	2	3	4	5
12.Hat Ihre Herzerkrankung Sie im letzten Monat davon abgehalten, so zu leben wie Sie wollten, indem Sie kurzatmig waren?	0	1	2	3	4	5
13.Hat Ihre Herzerkrankung Sie im letzten Monat davon abgehalten, so zu leben wie Sie wollten, indem Sie müde, erschöpft oder energielos waren?	0	1	2	3	4	5
14.Hat Ihre Herzerkrankung Sie im letzten Monat davon abgehalten, so zu leben wie Sie wollten, indem Sie im Krankenhaus aufgenommen werden mußten?	0	1	2	3	4	5
15.Hat Ihre Herzerkrankung Sie im letzten Monat davon abgehalten, so zu leben wie Sie wollten, indem sie Ihnen zusätzliche Kosten verursachte?	0	1	2	3	4	5
16.Hat Ihre Herzerkrankung Sie im letzten Monat davon abgehalten, so zu leben wie Sie wollten, indem Medikamente Nebenwirkungen verursachten?	0	1	2	3	4	5
17.Hat Ihre Herzerkrankung Sie im letzten Monat davon abgehalten, so zu leben wie Sie wollten, indem Sie das Gefühl hatten, eine Belastung für Ihre Familie oder Freunde zu sein?	0	1	2	3	4	5
18.Hat Ihre Herzerkrankung Sie im letzten Monat davon abgehalten, so zu leben wie Sie wollten, indem Sie das Gefühl hatten, Ihr Leben nicht mehr selbst kontrollieren zu können?	0	1	2	3	4	5
19.Hat Ihre Herzerkrankung Sie im letzten Monat davon abgehalten, so zu leben wie Sie wollten, indem Sie sich vermehrt Sorgen machten?	0	1	2	3	4	5
20.Hat Ihre Herzerkrankung Sie im letzten Monat davon abgehalten, so zu leben wie Sie wollten, indem sie zu Konzentrations- und Gedächtnisproblemen führte?	0	1	2	3	4	5
21.Hat Ihre Herzerkrankung Sie im letzten Monat davon abgehalten, so zu leben wie Sie wollten, indem Sie sich traurig und niedergeschlagen fühlten?	0	1	2	3	4	5
©Quittan M et al. J Rehab Med 2001;33:182-86 Seite2						

9.3.4 Fragebogen zur Zufriedenheit mit der Apotheke

PCP-CHF Studie

Fragebogen zur Zufriedenheit mit der Betreuung in der Apotheke

Bitte beantworten Sie folgende Fragen zu Ihrer Arzneimittelversorgung:

Haben Sie mehrere Apotheken, in denen Sie normalerweise Ihre Arzneimittel besorgen?

Ja ☐ Nein ☐

Wenn ja: Wie viele: _____

Haben sie eine Apothekenkundenkarte mit deren Hilfe Ihre Arzneimittel in einer Apotheke gespeichert werden?

Ja ☐ Nein ☐

Bitte Beurteilen Sie die Betreuung in Ihrer Hauptapotheke von ausgezeichnet bis schlecht

Ausgezeichnet	Gut	Zufrieden- stellend	Ausreichend	Schlecht
1	2	3	4	5

	1	2	3	4	5
Wie gut wird erklärt, wie Arzneimittel einzunehmen sind?					
Wie bewerten Sie die Möglichkeit, Fragen zu Arzneimitteln zu stellen?					
Wie verständlich wurde auf Ihre Fragen zu Arzneimitteln eingegangen?					
Wie bewerten Sie die Vertraulichkeit der Beratung?					
Wie gut unterstützt Sie die Apotheke, Ihre Medikamenteneinnahme zu Hause zu koordinieren?					
Wie bewerten Sie die Unterstützung, wenn Sie Probleme mit Ihren Arzneimitteln haben?					
Wie bewerten Sie die Unterstützung der Apotheke bei der Kontrolle	Ihrer Erkrankungen?				
	Ihres Blutdrucks?				
	Ihres Gewichtes?				
Wie bewerten Sie die Kommunikation zwischen der Apotheke und Ihrem Arzt?					
Wie bewerten Sie die Qualität der Beratung zu Arzneimitteln in der Apotheke insgesamt?					
Wie bewerten Sie die Betreuung in der Apotheke insgesamt?					

9.3.5 Fragebogen zur Zufriedenheit mit dem Wochenblister

PCP-CHF Studie					
Fragebogen zur Zufriedenheit mit dem Wochenblister					
<p>Bitte vergleichen Sie die Einnahme Ihre Medikamente mit Hilfe des Wochenblisters mit der üblichen Einnahme ohne Wochenblister.</p>					
	Ja	Eher ja	Weiß nicht	Eher nein	Nein
Ist Ihnen die Einnahme Ihrer Medikamente durch den Wochenblisters leichter gefallen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Waren die Einnahmezeiten der Medikamente durch den Blister leichter einzuhalten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Haben Sie durch die Verwendung des Wochenblisters seltener eine Medikamenteneinnahme vergessen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hatten Sie durch die Verwendung des Wochenblisters ein sichereres Gefühl bei der Einnahme?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hatten Sie durch den Wochenblister einen besseren Überblick über Ihre gesamten Medikamente?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wünschen Sie sich zukünftig die Versorgung mit einem Wochenblister?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<p>Wie oft sollte der Wochenblister in der Apotheke abgegeben werden?</p> <p>Jede Woche <input type="checkbox"/> Jede 2. Woche <input type="checkbox"/></p> <p>Jede 3. Woche <input type="checkbox"/> Jede 4. Woche <input type="checkbox"/></p>					